

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Herr Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll)

Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer Salvage-Therapie  
mit Capecitabin/Mitomycin C bei Patienten mit  
fortgeschrittenem konventionell austherapiertem  
kolorektalem Karzinom

**Dissertation**

**Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)**

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Alaa Eddin HARBA  
geboren am 15.12.1967 in Syrien

Gutachter:

1. Prof. Dr. Schmoll (Halle)
2. Prof. Dr. Seliger (Halle)
3. PD Dr. Ridwelski (Magdeburg)

Verteidigungsdatum: 10.11.2008

**urn:nbn:de:gbv:3-000015044**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000015044>]

# Referat

---

**Zielsetzung:** Die Kombination von MMC und kontinuierlicher 5FU-Infusion intravenös in chemotherapienaiven CRC zeigte im Vergleich zum 5FU als Monotherapie höhere Ansprechraten. Die Wirksamkeit dieser Kombination als Salvage-Therapie nach Versagen von 5FU, Oxaliplatin (OXA) und Irinotecan (IRI) ist noch nicht klar. Ferner ist nicht klar, ob Capecitabin das infusionale 5FU in dieser Situation ersetzen kann. Aus diesem Grund wurde die Kombination MMC/Capecitabin (CAP) in dieser Studie als Salvage-Therapie (ST) bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom (ACRC) nach Versagen von 5FU-OXA-IRI-basierter Chemotherapie untersucht.

**Methoden:** 31 Patienten (medianes Alter 63 Jahre (33-77); m 23; f 8) mit ACRC erhielten CAP 1000 mg/m<sup>2</sup> alle 12 Std. p.o. Tag 1-14 alle 22 Tage und MMC 7mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 6 Wochen ambulant. Die Vortherapien waren im Mittel 3 Behandlungslinien (2 Linien 5 Pat., 3 Linien 13 Pat., ≥ 4 Linien 13 Pat.; OXA 31 Pat., IRI 31 Pat., FU/LV 27 Pat.). Die mediane Zyklenanzahl von CAP betrug 4,4 (1-11) und von MMC 3,4 (1-6). Die mediane kumulative Dosis von MMC betrug 33.3 mg, absolut (9,7-98,3).

**Ergebnisse:** 31 Pat. waren für die Toxizität und 25 Pat. für das Ansprechen evaluierbar. Grad 3-4-Toxizitäten (NCI-CTC) waren Thrombozytopenie 4 Pat. (12,9%), Anämie 1 Pat. (3,2%), Übelkeit /Erbrechen 2 Pat. (6,2%), Diarrhö 1 Pat. (3,2%), H&F-Syndrom 1 Pat. (3,2%) und Ikterus 1 Pat. (3,2%). Partielle Remission (PR) 2 Pat. (8%), stabile Erkrankung (SD) 8 Pat. (32%), Progression (PD) 15 Pat. (60%). Dosisreduktionen erfolgten insgesamt in 13 Fällen, alle unter CAP. Davon waren 7 Fälle durch Grad 3/4-Toxizitäten bedingt (Grad 3 H&F-Syn. 1 Pat., Grad 3 Thrombozytopenie 4 Pat., Grad 3 Diarrhö 1 Pat., Grad 3 Ikterus 1 Pat.). In 5 Fällen war ein Therapieabbruch nach dem 1.Zyklus erforderlich (1 Pat. Thrombozytopenie Grad 3, 2 Pat. Fragmentozyten, 2 Pat. Übelkeit/Erbrechen Grad 3/4). Die Remissionsdauer betrug 3 Monate (2-5) im Falle von SD, 3 Monate bei dem einen Pat. mit PR und 7,5 Monate bei dem anderen Pat. mit PR. Das Ansprechen wurde 6-8 Wochen nach dem Beginn der Therapie mit CAP/MMC evaluiert.

**Schlussfolgerung:** Die Kombination CAP/MMC zeigt eine mäßige, jedoch interessante Aktivität als ST bei Patienten mit austherapiertem ACRC. Diese Kombination ist ambulant durchführbar mit akzeptablem Toxizitätsprofil und könnte den Patienten in dieser Situation empfohlen werden.

Harba, Alaa Eddin: Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer Salvage-Therapie mit Capecitabin/Mitomycin C bei Patienten mit fortgeschrittenem konventionell austherapiertem kolorektalem Karzinom

Halle, Uni., Med. Fak., Diss. 54 Seiten, 2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIE .....	1
1.2	ÄTIOLOGIE.....	1
1.3	TUMORLOKALISATION.....	3
1.4	HISTOLOGIE.....	3
<b>2</b>	<b>STADIENEINTEILUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>REZIDIV EINES KOLOREKTALEN KARZINOMS: KLINISCHE SYMPTOME UND DIAGNOSTIK.....</b>	<b>5</b>
3.1	KLINISCHE SYMPTOME .....	5
3.2	DIAGNOSTIK .....	6
3.2.1	<i>Labor.....</i>	<i>6</i>
3.2.2	<i>Apparative Diagnostik (63).....</i>	<i>6</i>
<b>4</b>	<b>METASTASIERUNGSWEGE .....</b>	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>PROGNOSE .....</b>	<b>7</b>
5.1	PROGNOSEPARAMETER .....	7
<b>6</b>	<b>THERAPIESTRATEGIEN.....</b>	<b>9</b>
6.1	EINGESETZTE ANTINEOPLASTISCHE SUBSTANZEN .....	10
6.1.1	<i>5-Fluorouracil (5FU).....</i>	<i>10</i>
6.1.2	<i>Orale Fluoropyrimidine.....</i>	<i>11</i>
6.1.3	<i>Thymidilatsynthase-Inhibitoren .....</i>	<i>13</i>
6.1.4	<i>Irinotecan.....</i>	<i>13</i>
6.1.5	<i>Oxaliplatin .....</i>	<i>16</i>
6.1.6	<i>Mitomycin C.....</i>	<i>17</i>
6.1.7	<i>Neue Substanzen, sog. „Biologicals“ .....</i>	<i>20</i>
<b>7</b>	<b>FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>22</b>
<b>8</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>23</b>
8.1	PATIENTEN .....	23
8.2	BEHANDLUNGSSCHEMA.....	28
8.3	THERAPIEBEURTEILUNG .....	29
8.3.1	<i>Therapiebeurteilung in der Bildgebungsdiagnostik.....</i>	<i>29</i>
8.3.2	<i>Therapiebeurteilung mittels Tumormarker .....</i>	<i>29</i>
8.3.3	<i>Klinische Verlaufsbeurteilung.....</i>	<i>30</i>

---

<b>9</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>31</b>
9.1	THERAPIECHARAKTERISTIKA .....	31
9.2	TOXIZITÄTEN .....	31
9.2.1	<i>Hämatologische Toxizität</i> .....	31
9.2.2	<i>Nicht-hämatologische Toxizität</i> .....	32
9.3	DOSISREDUKTION UND THERAPIEABBRUCH .....	33
9.3.3	<i>Dosisreduktion</i> .....	33
9.3.4	<i>Therapieabbruch</i> .....	35
9.4	TUMORANSPRECHEN.....	36
9.4.5	<i>Tumoransprechen in der Bildgebungsdiagnostik</i> .....	36
9.4.6	<i>Tumormarkerverlauf</i> .....	36
9.5	ÜBERLEBEN UND REMISSIONSDAUER .....	37
<b>10</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>41</b>
<b>11</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN</b> .....	<b>46</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>47</b>
	<b>THESEN</b> .....	<b>53</b>

---

# Abbildungsliste

---

Abb. 1: Capecitabin: chemische Struktur und Umwandlung zu 5FU in Tumorzellen (nach N. Shimma et al. /Bioorg.Med.Chem.8(2000) 1696-1706)	11
Abb. 2 : Mitomycin C: Chemische Struktur	17
Abb. 3: hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität Grad 3-4 NCI-CTC	33
Abb. 4: Dosisreduktionen durch Grad 3/4-Toxizitäten	34
Abb. 5: Toxizitätsbedingte Therapieabbrüche nach dem ersten Zyklus	35
Abb. 6: Tumoransprechen (N= 25)	36
Abb. 7: Tumormarkerverlauf in Korrelation mit dem Tumoransprechen in der Bildgebungsdiagnostik	39
Abb. 8: Überlebensrate und Zeit bis zum Progress	40

# Tabellenliste

---

Tabelle 1 : Tumorlokalisierung .....	3
Tabelle 2 : histologische Verteilung des Kolon-/Rektumkarzinoms (63).....	3
Tabelle 3 : 5-Jahresüberlebensdauer bei verschiedenen Tumorstadien des kolorektalen Karzinoms in den USA (nach Miller et al. 1992) .....	9
Tabelle 4 : randomisierte Phase III Studien zum Vergleich Capecitabin versus 5FU/Leucovorin (LV) als Erstlinien-Therapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom.....	12
Tabelle 5 : Kombinationen von Capecitabin mit Irinotecan oder Oxaliplatin .....	13
Tabelle 6 : Irinotecan in der Sekundärtherapie 5FU-resistenter Kolonkarzinome (Phase –III-Studien) .....	14
Tabelle 7 : Kombinationen 5FU/FS plus Irinotecan oder Oxaliplatin in der Primärtherapie (Phase-III-Studien) .....	15
Tabelle 8 : Oxaliplatin in der Sekundärtherapie von Kolonkarzinomen (Phase-II-Studien) ...	16
Tabelle 9 : Algorithmus zur Therapiesequenz beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom (63) .....	21
Tabelle 10: Patientencharakteristika .....	24
Tabelle 11: Vortherapien.....	25
Tabelle 12: Capecitabin/MMC-Therapieprotokoll.....	29
Tabelle 13: Therapiecharakteristik.....	31
Tabelle 14: Hämatologische Toxizität .....	32
Tabelle 15: nicht-hämatologische Toxizität .....	32
Tabelle 16: Dosisreduktionen pro Patient .....	34
Tabelle 17: Toxizitätsbedingte Therapieabbrüche .....	35
Tabelle 18: Tumormarkerverlauf und die Korrelation zum Tumoransprechen in der Bildgebungsdiagnostik .....	37

# Abkürzungen

---

MMC	Mitomycin C
CRC	kolorektales Karzinom
CAP	Capecitabin
OXA	Oxaliplatin
IRI	Irinotecan
CPT 11	Irinotecan
DMSO	Dimethylsulfoxid
vs.	versus
ST	Salvage-Therapie
HNPCC	hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polypose
Vit.	Vitamin
z.B.	zum Beispiel
bzw.	beziehungsweise
CEA	carcinoembryonic antigen
LDH	Lactatdehydrogenase
AP	Alkalische Phosphatase
WBC	white blood cell
CA-19-9	Cancer Antigen 19-9
J.	Jahre
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
5FU	5-fluorouracil
FdUMP	Flurodeoxyuridinmonophosphat
TS	Thymidilatsynthase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
FS	Folinsäure
Std.	Stunde
FAP	familäre adenomatöse Polypose
Abb	Abbildung
LV	Leucovorin

Tab	Tabelle
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
Wöchentl.	Wöchentlich
n.s.	nicht signifikant
cm.	chronomoduliert
Rö.	Röntgen
Adj	Adjuvant
MAHA	mikroangiopathische hämolytische Anämie
i.v.	intravenös
2,7-DM	2,7-Diaminomitosen
DC2,7-DM	Decarbamoyl-2,7-DM
VEGF	vascular endothelial growth factor



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Trotz der erheblichen Fortschritte unseres Kenntnisstandes hinsichtlich der molekularen Entwicklung des kolorektalen Karzinoms und der komplizierten Interaktion zwischen hereditären, erworbenen, genetischen oder anderen biologischen Veränderungen, welche mit gut- oder bösartigen Neoplasien des kolorektalen Traktes verbunden sind, bleibt das kolorektale Karzinom ein großes Bevölkerungsproblem. Die jährliche Neuerkrankungsrate an Kolon-/Rektum-karzinomen beträgt weltweit ca. 810,000. Diese entspricht 9% aller Karzinomerkrankungen (European Cancer News 1994), in den USA ca. 13 %. Damit steht das CRC nach dem Lungen-, Prostata und Mammakarzinom an vierter Stelle der jährlichen Krebsneuerkrankungen. In Europa wird mit 138,400 an Kolon-/ Rektumkarzinom Verstorbenen pro Jahr gerechnet (EU:2000, Cancer Stats 2005)(63). Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird für Männer auf 34/100000, für Frauen auf 36/100000 geschätzt (63). Männer erkranken im Mittel mit 68, Frauen mit 73 Jahren (nach Angaben des saarländischen Krebsregisters 2004).

Die Inzidenzen sind in verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich, am höchsten in der japanischen Bevölkerung von Hawaii und Los Angeles mit etwa 54/100 000 sowie in der weißen Bevölkerung von Kalifornien. Am niedrigsten ist die Inzidenz in Israel, Kolumbien, Indien und Gambia mit etwa 1,3/100 000. Erfreulicherweise hat die Mortalität an Kolon- und Rektumkarzinomen in den letzten 40 Jahren abgenommen.

Das Lebenszeitrisiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt ca. 5-6% und an einem solchen Tumoren zu sterben 2,5-3% (63).

## 1.2 Ätiologie

Geographische und epidemiologische Studien weisen stark auf die wesentliche Rolle von Umweltfaktoren für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms hin.

Als Faktoren, die das Risiko des kolorektalen Karzinoms erhöhen, konnten identifiziert werden(14):

1. Fecapentaene:

Fecapentaene sind Produkte, welche durch die Darmflora produziert werden. Diese werden von einigen Autoren als potente krebserzeugende Produkte betrachtet.

2. Benzopyrene und andere Produkte, die durch das Fleischbraten unter erhöhten Temperaturen entstehen.
3. Gallensäuren: Die Sekretion der Gallensäuren wird durch die Aufnahme von Fett stimuliert. Sie verursacht eine zunehmende Proliferation der kolorektalen epithelialen Zellen.
4. Fette: Mehrere Studien zeigten, dass das Risiko an einem CRC zu erkranken bei einer Kost, die reich an tierischen Fetten und rotem Fleisch ist, steigt.
5. Gastrin: Gastrin stimuliert das Wachstum von Kolonepithelien. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Hypergastrinämie mit erhöhtem Kolon/Rektumkarzinomrisiko von 3,9 assoziiert ist (Thornborn 1998).
6. Familiäre Anamnese eines CRC; familiäre adenomatöse Polypose (FAP); hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polypose (HNPCC); hamartöses Polyposesyndrom.
7. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.
8. Andere Faktoren: täglicher Alkoholkonsum, alkalischer pH-Wert des Stuhles.

Demgegenüber stehen Faktoren, die das Risiko eines CRC reduzieren:

1. Faserstoffe: Mehrere epidemiologische Studien zeigten einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entstehung des CRC. Insbesondere Weizenkleie und Zellulose sind mit einer bedeutsamen Reduktion der Konzentration der Gallensäuren im Stuhl verbunden.
2. Vitamine und Mineralien
  - a. Kalzium: Kalzium bindet Fette und Gallensäuren und wandelt sie in eine unlösliche Form um. Dadurch wird die Proliferation der kolorektalen epithelialen Zellen reduziert.
  - b. Vit. C, Tocopherol und Selenium haben hinsichtlich der Entstehung des CRC einen schützenden Effekt gegenüber Fecapentaenen und anderen Karzinogenen (Oxidantien). Die Rolle des Vit. E in der Prophylaxe des CRC ist noch nicht klar.
  - c. Andere Faktoren: Non-steroidale antiinflammatorische Substanzen (z.B. Aspirin).

### 1.3 Tumorlokalisation

Die häufigsten Entstehungsorte eines kolorektalen Karzinoms sind das Sigma und das Rektum, danach folgen das Zökum sowie das Kolon transversum, ascendes, rektosigmoidaler Übergang und Kolon descendes (Tabelle 1) (63).

**Tabelle 1 : Tumorlokalisation**

Anatomische Verteilung (%)	
Zökum	14
Kolon ascendes	10
Kolon transversum	12
Kolon descendes	7
Sigma	25
Rektosigmoidaler Übergang	9
Rektum	23

### 1.4 Histologie

Bei der Mehrzahl der kolorektalen Karzinome handelt es sich um Adenokarzinome gefolgt von muzinösen Karzinomen (Tabelle 2)

**Tabelle 2 : histologische Verteilung des Kolon-/Rektumkarzinoms (63)**

Histologische Verteilung (%)	
Adenokarzinom	85-90
Muzinöses Adenokarzinom	5-10
Siegelringzellkarzinom	1
Plattenepithelkarzinom	<0,5
Kleinzelliges Karzinom	<0,5
Undifferenziertes Karzinom	<1
Noch seltenere Tumoren: Karzinoid Lymphom Maligne und benigne Bindegewebetumoren	

## 2 Stadieneinteilung

TNM-Einteilung kolorektaler Karzinome (UICC 1997)

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carzinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

pTNM: Pathologische Klassifikation

pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

Zur Beurteilung der regionären Lymphknoten müssen 12 oder mehr Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht werden.

## Grading

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

## Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1,2	N0	M0	Dukes A
Stadium II	T3,4	N0	M0	Dukes B
Stadium III	jedes T	N1,2	M0	Dukes C
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	

## 3 Rezidiv eines Kolorektalen Karzinoms: klinische

### Symptome und Diagnostik

#### 3.1 Klinische Symptome

Die Rezidivrate nach R0-Resektion eines kolorektalen Karzinoms beträgt ca. 30%. Die Symptome eines metastasierten kolorektalen Karzinoms sind meistens durch die Metastasensymptomatik gekennzeichnet. Allgemeine Symptome wie Schwäche, Kräfteverfall oder Gewichtsverlust sind ebenfalls nicht selten. Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Bauchschmerzen, rektale Blutungen oder okkultes Blut im Stuhl können auch bei primär metastasierter Erkrankung die Leitsymptome sein. Lebermetastasen führen erst spät zu klinischen Problemen, die dann in Zeichen der Leberinsuffizienz mit Gerinnungsstörungen, portaler Hypertension, Eiweißsynthesestörung etc. bestehen. Lungenmetastasen sind auch bei massiver Ausbreitung häufig asymptomatisch. Gelegentlich können Symptome wie Dyspnoe, thorakale Schmerzen oder Hämoptysen auftreten. Lymphnodale Manifestationen fallen häufig früher durch Beschwerden wie Schmerzen oder Subileus-Ileussymptomatik bzw. Darmpassageverzögerung auf. Letzteres kann neben der Aszitesbildung auch Ausdruck einer Peritonealkarzinose sein. Eine Besonderheit der Metastasierung des (tiefsitzenden) Rektumkarzinoms ist die inguinale Lymphknotenmetastasierung. Insbesondere in

fortgeschrittenen Stadien und/oder unter länger dauernder Behandlung kommt es vermehrt zum Auftreten ossärer und zerebraler Metastasen (63).

## 3.2 Diagnostik

Zur Diagnostik gibt es keine empfohlenen Standard-Leitlinien. Sie ist eher deskriptiv.

### 3.2.1 Labor

Bei primär metastasierter Erkrankung:

Obligat (63):

- CEA
- LDH, AP, WBC

Fakultativ (63):

- CA-19-9

Beim Rezidiv ist die Bestimmung der primär erhöhten Tumormarker CEA oder CA 19-9 sinnvoll.

### 3.2.2 Apparative Diagnostik (63)

Obligat:

- Kolo-/Rektoskopie bei Verdacht auf ein lokales Rezidiv und bei primär metastasierter Erkrankung auch zur histologischen Sicherung
- abdominelle Sonographie
- radiologische Darstellung (Kolonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren) nur, wenn die Koloskopie technisch nicht durchführbar ist oder der Zökumpol nicht erreichbar ist
- abdominelle Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie
- Thorax-Rö. in 2 Ebenen; ggf. Thorax-Computertomographie bei Verdacht auf Lungenmetastasen

## 4 Metastasierungswege

Entsprechend den Metastasierungswegen finden sich:

- beim Kolonkarzinom eher Lymphknoten-, Leber-, Lungen-, und Skelettmastasen, in Spätstadien auch Hirnmetastasen.
- beim Rektumkarzinom häufiger lokoregionäres Rezidiv mit Peritonealkarzinose und Kreuzbein-Infiltration gefolgt von Leber- und Lungenmetastasierung.

## 5 Prognose

Das mediane Überleben bei Metastasierung beträgt unbehandelt ca. 6 Monate. Die Heilungschance in lokalisierten Stadien (I, II) beträgt 80-95 % (s. Tabelle 3) (63).

### 5.1 Prognoseparameter

1. **Alter:** Das kolorektale Karzinom hat eine sehr schlechte Prognose bei jüngeren Patienten < 40 J. Dies liegt darin begründet, dass bei jüngeren Patienten kolorektale Karzinome mit einem höheren Malignitätsgrad überwiegen. Bei älteren Patienten hingegen sind Karzinome mit einem niedrigen Malignitätsgrad häufiger als solche mit höherem Malignitätsgrad (14).
2. **Geschlecht:** Es liegen kontroverse Daten über die Rolle des Geschlechtes als Prognoseparameter (14) vor.
3. **Symptome:** Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) bei symptomatischen Patienten mit kolorektalem Karzinom beträgt 59% gegenüber 71% bei nichtsymptomatischen Patienten (14).
4. **Dauer der Symptome:** Die Patienten mit Symptombdauer von > 6 Monaten haben höhere Raten für eine radikale Operation, niedrigere postoperative Mortalität und höhere 5-JÜR verglichen mit einer Symptombdauer von < 6 Monaten (43 vs. 32% (14).
5. **Obstruktion und Perforation:** Obstruktion und Perforation reduzieren das Überleben (14).
6. **Hämorrhagien oder rektale Blutungen:** Hämorrhagie oder rektale Blutung führen zur früheren Manifestation des kolorektalen Karzinoms, ggf. zur früheren Intervention und damit zum positiven Einfluss auf die Prognose (dies

trifft aber nicht zu, wenn die Blutung ein Symptom einer Tumorperforation ist) (9).

- 7. Lokalisation des Primärtumors:** Die 5-JÜR ist geringer bei Patienten mit Tumorlokalisierung unterhalb der peritonealen Reflektion (Rektosigmoidaler Übergang, Rektum) als oberhalb der Reflektion (Kolon) (14).
- 8. CEA:** Es ist noch nicht klar, ob der präoperative CEA-Wert ein unabhängiger prognostischer Indikator ist. Generell spiegelt der präoperative Wert von CEA die Tumorlast wieder (14).
- 9. Molekulare Marker:** Trotz der kurativen Therapieoptionen beim kolorektalen Karzinom (R0-Resektion+/- adjuvante Therapie) kommt ein Rezidiv in einem signifikanten Prozentsatz der Patienten vor, sodass bei gleichem Tumorstadium die Rezidivrate individuell unterschiedlich sind. Diese Beobachtungen würden bedeuten, dass die konventionellen Stagingverfahren nicht ausreichend prädiktiv für die Prognose sind. Aus diesen Gesichtspunkten wurden in den letzten Jahren verschiedene innovative Studien angelegt. Es wurden verschiedene molekulare Marker untersucht, welche eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus (z.B p27, p53), der Apoptose (z.B p53, p27, bcl-2), der Tumorneoangiogenese (VEGF, p53) spielen. Es gibt starke Hinweise für eine Korrelation von p27-down-Regulation, VEGF-Überexpression und dem Dukes-Stadium mit der Entwicklung von Fernmetastasen (Galizia et al. Clinical Cancer Research, Vol. 10, 3490-3499, May 2004).

Andere molekulare Marker korrelieren mit dem Ansprechen auf bestimmte Therapien, z.B niedrige Thymidilatsynthase mit gutem Ansprechen auf 5FU-haltige Therapie, ERCC-1-Gen mit dem Ansprechen auf Oxaliplatin-haltige Therapie (63).

Alle diese molekularen Marker bedürfen noch weiteren Untersuchungen.



**Tabelle 3 : 5-Jahresüberlebensdauer bei verschiedenen Tumorstadien des kolorektalen Karzinoms in den USA (nach Miller et al. 1992)**

Stadium	<u>Kolonkarzinom</u>		<u>Rektumkarzinom</u>	
	Männer (%)	Frauen (%)	Männer (%)	Frauen(%)
Lokalisiert (St. I+II)	94	91	85	85
Regional metastasiert (St. III)	61	61	51	51
Metastasiert (St. IV)	6	6	5	6

## 6 Therapiestrategien

Nach Diagnosestellung und Staging ergeben sich verschiedene, an die Stadien adaptierte Therapiestrategien:

- chirurgische Verfahren mit kurativer (bzw. palliativer) Zielsetzung
- adjuvante Therapie (Therapie nach R0-resektion)
- neoadjuvante Therapie (Therapie vor der Resektion in kurativer Intention)
- palliative Therapie
- symptomatische Verfahren (best supportive care)

Eine palliative Chemotherapie kommt dann zum Einsatz, wenn eine Resektion des Primärtumors oder von Metastasen in kurativer Absicht nicht möglich ist. Mit modernen Kombinationschemotherapien können mittlerweile Überlebenszeiten von über 18 Monaten erreicht werden (17,19,60), während die Patienten mit alleinigen supportiven Maßnahmen in diesem Tumorstadium im Durchschnitt nur 5-7,5 Monate überleben (63). Ein früher Beginn der palliativen Chemotherapie bereits vor dem Auftreten von Symptomen scheint die asymptomatische Phase und das Überleben zu verlängern (48) und die Lebensqualität zu verbessern (20,65).

## 6.1 Eingesetzte antineoplastische Substanzen

### 6.1.1 5-Fluorouracil (5FU)

5FU ist seit über 40 Jahren wesentlicher Bestandteil der Chemotherapie metastasierter kolorektaler Karzinome. 5FU wird in den Körperzellen zu seinem aktiven Metaboliten, Fluorodeoxyuridinmonophosphat (FdUMP) metabolisiert. FdUMP hemmt das Enzym Thymidilatsynthase (TS), was zur Hemmung der Pyrimidin- und damit der DNA-Synthese führt. Daneben wird FdUMP auch in RNA eingebaut und interferiert so mit der Proteinsynthese. Zur Biomodulation von 5FU wurden verschiedene Substanzen wie z.B. Methotrexat, Levamisol oder Folsäure (FS) verwendet. FS ist dabei der effektivste Biomodulator. FS erhöht den intrazellulären Pool reduzierter Folsäure und stabilisiert den Komplex aus FdUMP und TS. Durch Zugabe von FS zu einem 5FU-Bolusregime kann die Ansprechrate bei dieser Therapieform verdoppelt werden (23% vs. 11 %) (3), was letztlich mit einer Reduktion von klinischen Symptomen einhergeht (49).

Es gibt verschiedene Konzepte zur Applikation von 5FU: Die Bolusapplikation und die kontinuierliche Infusion.

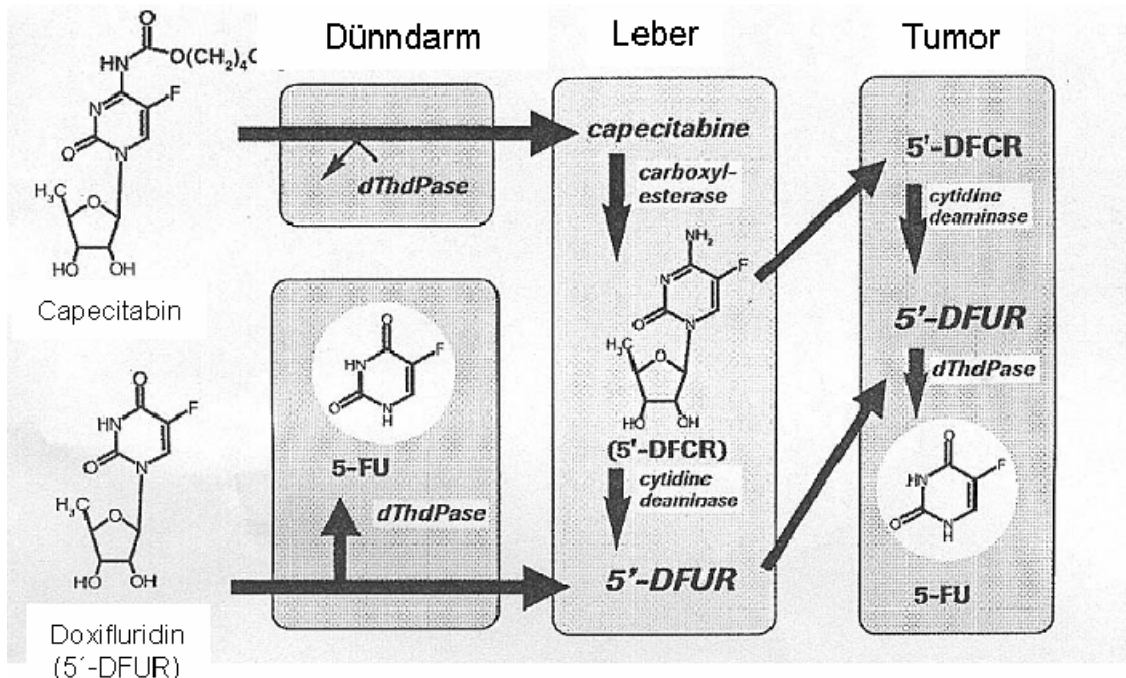
Diese unterschiedlichen Applikationsformen führen wahrscheinlich zu unterschiedlichen molekularen Wirkungsweisen von 5FU. Bei der Bolusgabe wird 5FU überwiegend in RNA eingebaut, während die Dauerinfusion zu niedrigeren Wirkspiegeln und damit zu einer überwiegenden Hemmung der DNA-Synthese und der TS führt (66). Bei der Bolusgabe, wie sie im Mayo- oder Roswell-Park-Protokoll eingesetzt wird, scheint eine kurze Injektionszeit von 2-4 min vorteilhaft zu sein (21).

Allerdings können durch eine Dauerinfusion von 5FU über 5 Tage die Ansprechraten (22 % vs. 14 %,  $p=0,002$ ) und geringfügig auch das mediane Überleben (12,1 vs. 11,3 Monate) gegenüber einer reinen Bolusgabe signifikant verbessert werden (38, 43). Bei der Dauerinfusion verschiebt sich auch das Spektrum der Nebenwirkungen. Es werden signifikant weniger gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen, aber deutlich häufiger ein Hand-Fuß- Syndrom beobachtet (43). Die 5FU-Dauerinfusion über 5 Tage ist für den Patienten belastender als die Bolusgabe und wird weniger gut akzeptiert. Dieses Problem rief eine Modifikation der 5FU-Infusion in Form einer wöchentlichen Gabe von 5FU/FS über 24 Std. oder 48 Std. hervor. Das erstmals von Ardalán (2) beschriebene Schema zeigt ebenfalls signifikant bessere Ansprechraten und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Bolusgabe. Mit diesem Infusionsprotokoll werden auch wesentlich weniger gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen beobachtet.

## 6.1.2 Orale Fluoropyrimidine

Die Pharmakokinetik der oralen Fluoropyrimidine und des kontinuierlich applizierten 5FU ist annehmbar ähnlich(40). Capecitabin und UFT sind oral verfügbare Substanzen, die nach enteraler Resorption zu 5FU metabolisiert werden.

### 6.1.2.1 Capecitabin



**Abb. 1: Capecitabin: chemische Struktur und Umwandlung zu 5FU in Tumorzellen (nach N. Shimma et al. /Bioorg.Med.Chem.8(2000) 1696-1706)**

Capecitabin ( $N^4$ -pentoxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidin, Xeloda; Hoffman-La Roche Ltd, Basel, Swizerland) ist ein Fluoropyrimidin-carbamat, wird durch das Carbamat-Molekül enteral resorbiert und in der Leber zu 5'-deoxy-5-fluorocytidin durch die hepatische Carboxylesterase und anschließend zu Doxifluridin durch Cytidineaminase metabolisiert. Cytidineaminase findet sich prinzipiell in der Leber und im Tumorgewebe. Doxifluridin wird über das Enzym Thymidin-phosphorylase, welches in höherer Konzentration im Tumorgewebe vorhanden ist, zu 5FU metabolisiert (Abb.1). Dadurch entsteht ein geringerer Kontakt zwischen 5FU und gesundem Gewebe (44). Präklinische Studien dokumentierten eine höhere 5FU-Konzentration im primären kolorektalen Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe nach der Gabe von Capecitabin (30). Eine Phase II Studie hat gezeigt, dass das Behandlungsschema mit Capecitabin von 2,5 g/ m<sup>2</sup> p.o. täglich für 14 Tage, Wiederholung Tag 22 eine effektive und tolerable Monotherapie ist. Dieselbe Studie hat gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Leucovorin keinen Vorteil, hinsichtlich der

Ansprechrate und der Zeit bis zum Progress bringt, aber mit erhöhter Toxizität verbunden ist (mehr Durchfälle und Hand-Fuß-Syndrom) (71). Die Effektivität von Capecitabin im Vergleich zur 5FU-Infusion wurde in randomisierten Studien noch nicht überprüft. Es liegen Daten von 2 großen randomisierten Phase-III- Studien vor, welche Capecitabin mit i.v. Bolus-5FU und Leucovorin nach dem Mayo-Protokoll verglichen haben. Die Ergebnisse waren zugunsten des Capecitabin-Armes hinsichtlich der Ansprechraten (Tabelle 4), das Gesamtüberleben war jedoch in beiden Therapiearmen gleich (13,2 Monate vs. 12,1 Monate (70), 12,5 Monate vs. 13,3 Monate (28)), ebenso war die Zeit bis zum Progress bei oraler oder Bolus-Therapie in beiden Studien gleich.

**Tabelle 4 : randomisierte Phase III Studien zum Vergleich Capecitabin versus 5FU/ Leucovorin (LV) als Erstlinien-Therapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom**

	Patientenzahl	Ansprechrate (%)		P-Wert
		<u>Capecitabin</u>	<u>5FU+LV</u>	
Twelwes(70)	602	26.6	17.9	0.013
Hoff (28)	605	24.8	15.5	0.0005

Grad 3- oder 4-Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, Stomatitis, Übelkeit und Neutropenie werden unter Capecitabin seltener, Hand-Fuß-Syndrom häufiger (bis 17%) beobachtet (8). Capecitabin kann damit als gleichwertig zu einer Bolustherapie mit 5FU/FS angesehen werden.

Daten von Phase I/II-Studien über die Effektivität und Durchführbarkeit einer Kombinationstherapie zwischen Capecitabin und Irinotecan oder Oxaliplatin liegen vor (Tab. 5). Phase III-Studien mit dieser Fragestellung laufen noch an.

### 6.1.2.2 UFT

UFT ist eine Kombination aus Uracil und der 5FU-Prodrug Tegafur in einem fixen molaren Verhältnis von 4:1. Uracil hemmt kompetitiv die Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD), ein Schlüsselenzym des 5FU-Abbaus, wodurch therapeutisch aktive Plasmakonzentrationen von Tegafur möglich werden.

In 2 Phase-III-Studien wurde gezeigt, dass auch orales UFT zusammen mit Folinsäure eine dem Mayo-Schema vergleichbare Wirkung hinsichtlich Tumorsprechen und Gesamtüberleben bei geringeren Nebenwirkungen aufweist (6,18).

**Tabelle 5 : Kombinationen von Capecitabin mit Irinotecan oder Oxaliplatin**

	Regimen	Phase	Ansprechrate %
Schleucher(64) (2001)	Irinotecan wöchentl. + Capecitabin	I	42
Kerr (33) (2002)	Irinotecan alle 3 Wochen +Capecitabin	I/II	48
Cassata (7) (2001)	Irinotecan +Capecitabin	II	71
Tabernero (69) (2002)	Oxaliplatin +Capecitabin	II	55
Jordan (31) (2002)	Capecitabin/Irinotecan vs. Capecitabin/Oxaliplatin	II randomisiert	37.5 vs. 41.2

### 6.1.3 Thymidilatsynthase-Inhibitoren

Die Thymidilatsynthase (TS) ist ein Schlüsselenzym der DNA-Synthese. Raltitrexed ist ein spezifischer, direkter Inhibitor der TS ohne sekundäre Effekte auf die RNA oder Proteinsynthese. In 3 großen Studien wurde Raltitrexed mit 5FU/FS-Bolusprotokollen verglichen. In 2 Studien war das mediane Überleben in beiden Gruppen gleich (9,11). In einer Studie zeigte sich unter Raltitrexed ein geringeres Überleben und eine kürzere Zeit bis zum Tumorprogress (Pazdur and Vincent, 1997, ProcASCO 16:228 a). Auch im Vergleich zu 5FU-Infusionsprotokollen war in der Raltitrexed-Gruppe die Zeit bis zur Tumorprogression kürzer und die Lebensqualität schlechter, wobei Ansprechen und Gesamtüberleben in beiden Gruppen vergleichbar waren (77). Die Raltitrexed-Therapie ist toxischer als ein 5FU/FS-Infusionsregime (v.a. im Hinblick auf Übelkeit, Diarrhö, Fatigue, Thrombopenie und Neutropenie).

Raltitrexed ist damit eher ein Reservetherapeutikum bei nachgewiesener 5FU-Unverträglichkeit oder bei DPD-Mangel (DPD) (72).

### 6.1.4 Irinotecan

Irinotecan oder CPT11 ist ein semisynthetisches Camptothecinanalogon, welches die DNA-Topoisomerase I hemmt, DNA-Einzelstrangbrüche induziert und dadurch die DNA-Replikation blockiert.

#### 6.1.4.1 Irinotecan in der Sekundärtherapie

In den initialen Studien wurde Irinotecan als Einzelsubstanz bei 5FU-resistenten Kolonkarzinomen eingesetzt. In 2 randomisierten Phase-III-Studien wurde Irinotecan als Monotherapie (350 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) bei 5FU-refraktären Tumoren entweder mit einer 5FU-Infusionstherapie (56) oder einer supportiven Therapie (12) verglichen. Dabei zeigte sich für beide Vergleiche ein signifikanter Überlebensvorteil für die Irinotecan-Therapie (p=0,0001 bzw, p=0,035) (Tabelle 6).

Bei entsprechender Beachtung der Verhaltensvorschriften bei Diarrhö, als eine unter Irinotecan häufig auftretende Nebenwirkung (sofortige Therapie mit Loperamid) ergab sich sogar ein Zugewinn an Lebensqualität durch die Irinotecan-Therapie. Ähnliche Wirkungen und Nebenwirkungen zeigt eine wöchentliche Gabe von 125 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan über 4 Wochen, die alle 6 Wochen wiederholt wird (73).

**Tabelle 6 : Irinotecan in der Sekundärtherapie 5FU-resistenter Kolonkarzinome (Phase –III-Studien)**

Protokoll	Patientenzahl	Medianes Überleben (Monate)
Cunnigham 1998 (12)		(p=0,001)
Irinotecan	189	9,2
Supportive Therapie	90	6,5
Rougier 1998 (56)		(p=0,035)
Irinotecan	127	10,8
5FU-Infusion	129	8,5

#### 6.1.4.2 Irinotecan in der Primärtherapie

In der Primärtherapie des Kolonkarzinoms wurde das mediane Überleben der Patienten durch eine Kombination von Irinotecan und 5FU-Bolus oder Infusion gegenüber der alleinigen Therapie mit 5FU/FS signifikant um 2-3 Monate verlängert (17,60) (Tabelle 7).

**Tabelle 7 : Kombinationen 5FU/FS plus Irinotecan oder Oxaliplatin in der Primärtherapie (Phase-III-Studien)**

Autoren	Protokoll	Patienten	Ansprechen (%)	Zeit bis zum Progress (Monate)	Überleben (Monate)
Douillard 2000 (17)	5FU/FS +Irinotecan vs.	198	41(p<0,05)	6,7 (0,05)	17,4(p<0,05)
	5FU/FS	90	23	vs. 4,4	14,1
Saltz 2000 (60)	5FU/FS +Irinotecan vs.	231	39 (p<0,05)	7 (p<0,05)	14,8 (p<0,05)
	5FU/FS vs.	226	21	4,3	12,8
	Irinotecan	226	18	4,2	12
De Gramont 2000 (23)	5FU/FS +Oxaliplatin vs.	210	51 (p<0,05)	9 (p<0,05)	16,2 (n.s.)
	5FU/FS	210	22	6,2	14,7
Giacchetti 2000 (19)	5FU/FS +Oxaliplatin vs.	53	53 (p<0,05)	8,7 (p<0,05)	19,4 (n.s.)
	5FU/FS,cm	16	16	6,1	19,9
Köhne 2003 (34)	AIO vs.	430	31,5	6,4	16,9
	AIO/ Irinotecan		54,2 (p<0,0001)	8,5 (p=0,0001)	20,1 (p=0,28)

Saltz et al. (60) verglichen das Mayo-Clinic-Protokoll als Standardtherapie mit der wöchentlichen Gabe von Irinotecan mono oder in Kombination mit 5FU/FA-Bolus (Roswell Park Regime). Während Irinotecan als Monotherapie eine vergleichbare Aktivität sowohl im Ansprechen, progressionsfreien als auch gesamten Überleben zeigte, sich in Bezug auf das Toxizitätsprofil jedoch ungünstiger als das Mayo-Protokoll erwies, war die Irinotecan/5FU/FA-Kombination (IFL-Protokoll) der bisherigen Standardtherapie bei vergleichbarer Toxizität sowohl im Ansprechen, progressionfreien Intervall und im Gesamtüberleben signifikant überlegen und wurde zum "Standard-Protokoll" in den USA. Zwei weitere Phase-III-Studien untersuchten die Kombination von Irinotecan mit infusionalem 5FU/FA vs. 5FU/FA: Sowohl in der Studie von Douillard et al. (de Gramont- oder AIO-Regime mit oder ohne Irinotecan) (17) als auch in der Studie von Köhne et al. (34) fand sich ein signifikanter Vorteil sowohl hinsichtlich der Remissionsrate als auch des progressionsfreien Überlebens für den Kombinationsarm (Tabelle 7). Zwei Studien, in denen die Kombination von Irinotecan und einem Bolus-5FU/FS-Regime untersucht wurde (C89803, und N9741), berichteten über eine erhöhte Rate an Todesfällen im Zusammenhang mit der Toxizität der Chemotherapie (2,5 %, bzw. 3,5% Todesfälle) (54,58). Die Kombination

von infusionalem 5FU-Irinotecan führte jedoch nicht zu einer Erhöhung der Frühmortalität (17).

### 6.1.5 Oxaliplatin

Oxaliplatin ist ein Platinanalogon der dritten Generation, das über eine Quervernetzung der DNA eine Apoptose induziert.

#### 6.1.5.1 Oxaliplatin in der Sekundärtherapie

Oxaliplatin wirkt synergistisch mit 5FU. Die Ansprechraten in Kombination mit 5FU betragen etwa 21-46%, eine Stabilisierung der Tumorerkrankung wird in 30-40 % der Fälle berichtet (Tabelle 8).

In der publizierten randomisierten Studie von Rothenberg et al. mit insgesamt 463 Patienten war die Kombination von Oxaliplatin mit 5FU/FA (FOLFOX4) als Sekundärtherapie nach IFL-Versagen der jeweiligen Monotherapie (LV5FU2 nach De Gramont oder Oxaliplatin mono) überlegen (RR10% vs. je 0%, TTP 4,6 vs. 2,7 bzw. 1,6 Monate,  $p < 0,0001$ ) (55).

**Tabelle 8 : Oxaliplatin in der Sekundärtherapie von Kolonkarzinomen (Phase-II-Studien)**

	Patientenzahl	Protokoll	Ansprechraten (%)
Levi 1993 (37)	29	Oxaliplatin, FU cm	10
Machover 1996 (41)	53	Oxaliplatin	11
Bertheault-Cvitkovic 1996 (4)	37	Oxaliplatin+5FU/FU, cm	37
De Gramont 1997 (24)	46	Oxaliplatin+5FU/FS	45
Andre 1998 (1)	24	Oxaliplatin+5FU/FS	21
Maindault-Goebel 1999 (42)	60	Oxaliplatin+5FU/FS	27
Cm: chronomoduliert			

Relevante Nebenwirkungen sind insbesondere die Grad 3/4-Hämatotoxizität, welche bei bis zu 24 % der Patienten beobachtet wird, sowie eine kumulative periphere Neuropathie (42).



### 6.1.5.2 Oxaliplatin in der Primärtherapie

In der Primärtherapie konnte in Analogie zu Irinotecan eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der jeweiligen Monotherapie für verschiedene Verabreichungsformen von 5-Fluorouracil gezeigt werden (Tabelle 7), sowohl für das infusionale De-Gramont-Regime+/-Oxaliplatin (FOLFOX4; Remissionsrate 51% vs. 22%) (23) als auch für die chronomodulierte Verabreichung von 5FU/LV+/- Oxaliplatin (19). Zwei Phase III-Studien bestätigten die hohe Wirksamkeit und das günstige Toxizitätsprofil der Oxaliplatin/5FU/LV-Kombinationen durch die signifikante Überlegenheit gegenüber dem jeweiligen Standardarm. Die deutsche AIO-Studiengruppe verglich die wöchentliche Verabreichung von Oxaliplatin mit Folsäure und 5FU (24h) (wöchentl. 4x, Wiederholung Woche 6, "FUFOX") mit dem Mayo-Klinik-Protokoll. Hier führte die experimentelle Therapie zu einer Ansprechrate von 49% vs. 22,6% und zur ebenfalls signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Intervalls (7,9 vs. 5,3 Monate). Die Verträglichkeit hinsichtlich der Myelosuppression war deutlich besser im FUFOX-Arm, lediglich 17% der Patientin entwickelten eine sensorische Neuropathie (26).

Die Intergroup-Studie N<sub>9741</sub> verglich das bisherige US-amerikanische „standard of care“ IFL-Protokoll (Saltz-Protokoll: CPT11 125 mg/m<sup>2</sup> +FS 20 mg/m<sup>2</sup> +5FU 500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1,8,15, und 22 Wiederholung Tag 36; Bolus) mit der FOLFOX4-Kombination und weiteren 5 verschiedenen experimentellen Armen. Die Endergebnisse zeigten, dass die FOLFOX4-Kombination als bester „experimenteller“ Arm den anderen Therapiearmen sowohl hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen (8,8 vs. 6,9 Monate) als auch des Gesamtüberlebens (18,6 vs. 14,8 Monate) und der Verträglichkeit in Bezug auf Übelkeit/Erbrechen überlegen ist, nicht aber in Bezug auf Neuropathie (25).

### 6.1.6 Mitomycin C

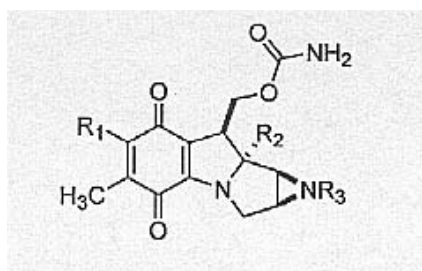


Abb. 2 : Mitomycin C: Chemische Struktur

Mitomycin C (MMC) ist ein natürliches Produkt, welches aus *Streptomyces caespitosus* isoliert wird (10). MMC ist ein Aziridin-Derivat mit antineoplastischer und antibiotischer Aktivität. Durch die Aziridin- und Carbamat-Gruppe der MMC-Moleküle (Abb.2) hat MMC einen bifunktionalen, antineoplastischen Alkylierungsmechanismus (67,68). MMC wird aktiviert durch Reduktion des Quinone-Teils, welche zur Freisetzung von Methanol führt. Dies ermöglicht die Öffnung des Aziridin-Ringes. Damit entsteht eine alkylierende Spezies. Der zweite alkylierende Teil entsteht durch chemischen oder enzymatischen Verlust der Seitenkette (Carbamat) (68). Die Aktivierung von MMC ist in hypoxischen Zellen oder hypoxischen Tumorregionen gegenüber gut vaskularisiertem Gewebe stärker ausgeprägt (im Gegensatz zu den meisten anderen Zytostatika oder Bestrahlung) (32). MMC-Läsionen an der DNA-Kette werden sehr langsam repariert (39). Bioreduktive Metaboliten sind erstens 2,7-Diaminomitosen (2,7-DM) und zweitens 10-Decarbamoyl-2,7-DM (DC2,7-DM). MMC wird als Bolus gegeben. Die Alpha-Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 8 Minuten und  $\beta$ -Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 48 Minuten. Die Clearance aus dem Tumorgewebe hat für 2,7-DM (je nach gegebener Dosis) eine Halbwertszeit zwischen 5 und 35 min und für DC2,7-DM eine Halbwertszeit von 130 min. Die Ausscheidung erfolgt über die Galle mit Rückresorption im enterohepatischen Kreislauf. Über die Nieren erfolgt nur eine geringe Ausscheidung (15%)(63).

Bei einer Reihe von Tumorerkrankungen konnte für MMC eine therapeutische Wirkung nachgewiesen werden:

Blasentumoren, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolon-Rektum-Karzinom, Mammakarzinom, Leberzellkarzinom, Karzinom im Kopf- und Halsbereich, chronische myeloische Leukämie, Osteosarkom, Zervixkarzinom und Ösophaguskarzinom (63).

Die Myelosuppression, die 3-8 Wochen nach der MMC-Verabreichung andauern kann, ist die Dosis-limitierende Toxizität. Grad und Dauer der Myelosuppression hängen von der totalen kumulativen MMC-Dosis ab. Von einer venookklusiven Erkrankung der Leber nach MMC-Hochdosis im Rahmen von Knochenmarktransplantation wurde berichtet (35). MMC erhöht die Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität, wenn diese beiden Substanzen kombiniert werden (5,74). Insgesamt beträgt die Häufigkeit der Kardiotoxizität < 10 % und betrifft nur Patienten, die eine kumulative Dosis von mindestens 30 mg /m<sup>2</sup> (36,75) erhielten.

Die renale Toxizität von MMC ist seit ca. 25 Jahre bekannt. Sie variiert von progressiver Erhöhung des Creatinin-Wertes bis zur fulminanten mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) oder dem sog. hämolytisch urämischen Syndrom (HUS). MAHA ist von

der kumulativen MMC-Dosis abhängig. Das Risiko einer MAHA erhöht sich, wenn die kumulative MMC-Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> überschritten wird (16). Einige Fälle von MAHA wurden bei niedriger Dosierung beschrieben. MAHA kann auch noch mehrere Monate nach der Applikation von MMC auftreten. Die klinischen Manifestationen der MAHA zeigen sich abrupt mit meist schwerer Hämolyse, welche normalerweise der Niereninsuffizienz 1-2 Wochen vorausgeht. Die zytologische Untersuchung des peripheren Blutbildes zeigt Fragmentozyten oder Schistozysten. Die Thrombozytopenie wird ausgeprägter sein, wenn die Niereninsuffizienz auftritt. Andere Manifestationen sind Fieber, Hypotonie, zentrale neurologische Dysfunktion, Perikarditis, interstitielle Pneumonitis und pulmonale Hämorrhagien.

Es ist sehr wichtig zu erwähnen, dass Transfusionen von Blutprodukten die MAHA beschleunigen und verschlimmern. Die Therapie der Wahl in der Behandlung des HUS (MAHA) ist die Hämodialyse/Plasmapherese.

Sonstige Nebenwirkungen: Asthenie, Erbrechen, selten Alopezie, Nekrosen bei paravenöser Injektion (Behandlung mit DMSO), Pneumonitis.

MMC kann in den folgenden Dosierungen gegeben werden: 10 (-20) mg/m<sup>2</sup> KOF einmal alle 4-6(-8) Wochen intravenös, 10 (-15) mg / m<sup>2</sup> KOF intraarteriell, 20-60 mg (1 mg/ml) intravesikal.

### **6.1.7 Neue Substanzen, sog. „Biologicals“**

Die Grundlagenforschung der letzten 20 Jahre auf dem Gebiet der Biochemie, Molekular- und Zellbiologie führte zur Aufdeckung wesentlicher Mechanismen der intrazellulären Regulation von Wachstum, Differenzierung, Transformation und programmiertem Zelltod. Aus diesen Arbeiten ergab sich eine Fülle neuer Zielmoleküle für die Therapie von Karzinomen, gegen die in den letzten Jahren zahlreiche Wirkstoffe entwickelt wurden.

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der den vom Tumor gebildeten proangiogenen Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) bindet und über eine Vielzahl von Mechanismen (z.B. auch Rarefizierung des tumorpriven Gefäßbettes, Erhöhung des tumoreigenen Gefäßdrucks und dadurch Verbesserung der Chemotherapie-Distribution) eine antiproliferative Wirkung hat. Bevacizumab wurde im Herbst 2005 zur Erstlinientherapie in Kombination mit 5FU/FA oder mit Irinotecan/5FU/FA zugelassen (63).

Cetuximab stellt einen chimären monoklonalen Antikörper dar, der an die extrazelluläre Domäne des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth-factor, EGF-Rezeptor) bindet. Hier kommt es zur kompetitiven Inaktivierung des Rezeptors und der nachgeschalteten Tyrosinkinase und damit zum Abbruch der hierdurch vermittelten Signaltransduktion. Cetuximab wurde im Jahr 2003 in Kombination mit Irinotecan bei Irinotecan-refraktären kolorektalen Karzinomen zugelassen (63).

Andere Tyrosinkinaseinhibitoren wie ZD 1839 (Gefitinib Iressa<sup>®</sup>) und OSI-774 (Erlotinib, Tarceva<sup>®</sup>), welche die intrazelluläre Tyrosinkinase-Aktivität des EGF-Rezeptors inhibieren, sind gegenwärtig Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Die Tabelle 9. zeigt die aktuellen Empfehlungen zur Therapiesequenz beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom (Stand 2006).

**Tabelle 9 : Algorithmus zur Therapiesequenz beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom (63)**

1 Linie	2 Linie	3 Linie	4 Linie
5FU i.v./oral	FOLFOX/XELOX FOLFOX/Bevacizumab*** FOLFIRI(XELIRI*)	FOLFIRI IRI/cetuximab FOLFIRI/(Bevacizumab*)	IRI+Cetuximab Capecitabin/MMC IRI*(+Cetuximab*)
5FU i.v./oral/ Bevacizumab	FOLFOX/XELOX FOLFIRI(XELFIRI*) Bevacizumab	FOLFIRI FOLFOX (XELOX) IRI/Cetuximab	IRI/Cetuximab IRI/Cetuximab FOLFOX(XELOX)
FOLFOX/ XELOX	FOLFIRI FOLFIRI/Bevacizumab	IRI/Cetuximab IRI/Cetuximab	Capecitabin/MMC
FOLFIRI (XELIRI*)	FOLFOX/Bevacizumab*** FOLFOX/XELOX IRI/Cetuximab	IRI/Cetuximab IRI/Cetuximab FOLFOX(XELOX)	Capecitabin/MMC
FOLFOX/Bevacizumab***	FOLFIRI	IRI/Cetuximab	Capecitabin/MMC
FOLFIRI/Bevacizumab	FOLFOX IRI/Cetuximab	IRI/Cetuximab FOLFOX(XELOX)	Capecitabin/MMC
FOLFOX/Cetuximab*	FOLFIRI (IRI/Cetuximab***) FOLFOX/Bevacizumab***	IRI/Cetuximab	Capecitabin/MMC
FOLFIRI/ Cetuximab*	FOLFOX/XELOX FOLFIRI/Bevacizumab*** (FOLFOX/Bevacizumab***)		Capecitabin/MMC

\*in Studien, \*\* in Zulassung, \*\*\* nicht zugelassen

## 7 Fragestellung

Mitomycin C ist in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms seit ca. 30 Jahren bekannt. Ansprechraten von 0-30% konnten durch Mitomycin C erreicht werden (45,46). In vitro zeigte die Kombination 5FU und Mitomycin C einen synergistischen Effekt in verschiedenen Tumorzelllinien (59). In den humanen kolorektalen Zelllinien zeigte diese Kombination eine additive Wirkung, wenn MMC 5 Tage vor der kontinuierlichen 5FU-Infusion gegeben wird (57).

Verschiedene Studien belegten, dass Capecitabin gegenüber der Bolus-Gabe von 5FU (Mayo-Protokoll) hinsichtlich der Ansprechrate überlegen ist (70,28).

Ross et al. (53) zeigten, dass die Kombination von protrahierter intra-venöser 5FU-Infusion und MMC in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms als Firstline-Therapie eine bessere Ansprechrate und besseres progressfreies Überleben als 5FU allein hat.

Während die Standardtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Erst- und Zweitlinientherapie definiert ist, bestand zum Zeitpunkt der Datenauswertung für die Drittlinentherapie kein einheitlicher Standard.

In der vorliegenden Studie wurde die Kombination von Capecitabin und MMC als Salvage-Therapie nach dem Therapieversagen mit Oxaliplatin und Irinotecan bei metastasiertem Kolorektalkarzinom untersucht.

Es wurden folgende Fragestellungen verfolgt:

1. Durchführbarkeit:
  - Ist diese Kombination ambulant durchführbar?
2. Wirksamkeit:
  - Zeigt diese Kombination eine klinisch signifikante antitumorale Aktivität in Form von Remissionen oder Stabilisierung der Tumorprogression bei diesem Patientenkollektiv?
3. Verträglichkeit:
  - Ist eine weitere zytostatische Therapie für diese Patientengruppe hinsichtlich der Toxizität akzeptabel?

## 8 Patienten und Methoden

### 8.1 Patienten

Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten mussten ein histologisch gesichertes kolorektales Karzinom mit nachgewiesenem Progress nach 5FU- Oxaliplatin- und Irinotecan basierenden Therapieschemata aufweisen. Weitere Voraussetzungen waren ausreichender Allgemeinzustand zu Beginn der Salvage-Therapie, ausgedrückt durch einen Karnofsky-Index von mindestens 70% (Selbstversorgung, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit, keine fremde Hilfe benötigt), ausreichende Hämatopoese sowie eine ausreichende Leber- und Nierenfunktion. Die Therapie sollte nach Möglichkeit ambulant durchgeführt werden.

Capecitabin konnte in der Vorbehandlung entweder als Monotherapie und/oder in einer Kombinationstherapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan verabreicht worden sein.

Keiner der Patienten war mit Mitomycin C vorbehandelt worden.

Insgesamt konnten zwischen 1999 und 2003 31 Patienten rekrutiert werden. Das mediane Alter der behandelten Patienten betrug 63 Jahre (Spannweite 33-77); 23 Männer, 8 Frauen; 18 Kolonkarzinome, 13 Rektumkarzinome). Eine kleine Gruppe der rekrutierten Patienten (5 Patienten) wurde in einer niedergelassenen Praxis für Gastroenterologie in Halle/Saale behandelt. Eine andere kleine Gruppe (3 Patienten) wurde in der Klinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie) der Martin-Luther-Universität (MLU) behandelt. Die restlichen Patienten (23 Patienten) wurden in der Klinik für Innere Medizin IV (Hämatologie/Onkologie) der MLU behandelt.

Die Patienten wurden retrospektiv und prospektiv evaluiert.

Alle Patienten hatten zum Beginn der Capecitabin/Mitomycin C-Therapie ein metastasiertes Erkrankungsstadium (Stadium IV, UICC 1997). Der mediane Karnofsky-Status betrug 80 % (70 - 100). Die mediane Zahl der Vortherapien war 3 Behandlungslinien (2 Linien 5 Patienten, 3 Linien 13 Patienten,  $\geq 4$  Linien 13 Patienten). In der Vortherapie angewandte Substanzen waren Oxaliplatin 31 Patienten, Irinotecan 31 Patienten, FU/LV 27 Patienten, andere (Raltitrexed, Edrecolomab, Capecitabin, Leberarterien-Chemoembolisation) 13 Patienten. (Tabelle 10 und 11)

**Tabelle 10: Patientencharakteristika**

Anzahl der Patienten (n)		31
männlich		23
weiblich		8
Medianes Alter		63 (33-77) Jahre
Medianer Karnofsky-Index		80 (70 - 100) %
Stadium vor Beginn der Therapie mit Capecitabin/ MMC: IV (UICC 1997)		31
Mediane Zeit vom Datum der Metastasierung bis zum Beginn der Capecitabin / Mitomycin C-Kombination		27,5 (9-65) Monate
Vortherapie	5FU/FA	27
	Oxaliplatin	31
	Irinotecan	31
	Andere Zytostatika	13
Anzahl der Vortherapien:	2 Linen	5
	3 Linen	13
	>= 4 Linen	13



Tabelle 11: Vortherapien

Patient		Geschlecht	Reihenfolge der Vortherapien vor Beginn Capecitabin/ Mitomycin C
Nr.	Name		
1	M.W	m	-5FU/FA (EORTC) -Irinotecan -Oxaliplatin nur einmalige Gabe; Toxizität
2	V.S	f	-Capecitabin/Irinotecan -Capecitabin/Oxaliplatin -Capecitabin/Irinotecan
3	k.E	m	-5FU/FS (AIO) -Irinotecan -Capecitabin/Oxaliplatin
4	S.K-H	m	-5FU/FA -Tomudex/Oxaliplatin -Irinotecan/ Capecitabin
5	B. A	f	-5FU/FA/Oxaliplatin -Capecitabin/Oxaliplatin -Irinotecan mono -Capecitabin mono
6	S.H-J	m	-5FU/FA (Mayo) -Irinotecan -Capecitabin/Irinotecan -Capecitabin/Oxaliplatin
7	B.J	f	-Irinotecan/Oxaliplatin/5FU/FA -i.a.Chemoembolisation
8	T.M	m	-5FU/FA/Oxaliplatin -5FU/FA (Ardalan) -Irinotecan mono
9	W.B	f	-5FU/FA/Oxaliplatin -HD-5FU/FA -Irinotecan mono

10	R.W	m	-Panorex -5FU/FA (Ardalan) -Irinotecan mono -5FU/FA/Oxaliplatin
11	O.H	m	-Tomudex/Oxaliplatin -Irinotecan mono
12	N. H	m	-5FU/FA (Ardalan) -Irinotecan mono -5FU/FA/Oxaliplatin
13	Z. F	m	-5FU/FA (Mayo) -5FU/FA/Oxaliplatin -Oxaliplatin/Irinotecan
14	B.D	M	-5FU/FA (Ardalan) -5FU/FA/Oxaliplatin -Irinotecan mono
15	M.J	M	-Adj. FU/FA -FU/FA/Oxaliplatin - Irinotecan mono
16	S.G	F	-adj. FU/FA, -FU/FA/Irinotecan -Xeloda/Oxaliplatin
17	S.S	M	-Adj. FU/FA -FU/FA/Irinotecan -FU/FA/Oxaliplatin
18	M.H	M	-Mayo-Protokoll -HD-FU/FS/Oxaliplatin -Irinotecan
19	G.K	f	-5FU/FA -Tomudex/Oxaliplatin -Irinotecan mono
20	W.P	m	-5FU/FA (Ardalan) -5FU/FA/Oxaliplatin

			-Irinotecan mono
21	M.G	f	-5FU/FA (Mayo) -5FU/FA/Irinotecan (AIO) -5FU/FA/Oxaliplatin -CRF-Studie (NT 9)
22	K.L	m	-HD-FU/FA -HD-FU/Oxaliplatin -Capecitabin/Irinotecan -Irinotecan mono
23	P.H	m	-5FU/FA/Oxaliplatin -5FU/FA/Irinotecan
24	D.G	m	-5FU/FA (Ardalan) -5FU/FA/Panorex -5FU/FA/Oxaliplatin -Capecitabin/Irinotecan
25	N.H	m	-5FU/FA (Ardalan) -5FU/FA/Sauerstofftherapie -5FU/FA/Oxaliplatin -Irinotecan mono
26	B.H	m	-5FU/FA (Ardalan) -Irinotecan mono -5FU/FA/Oxaliplatin -FTI(Farnesyltranskriptaseinhibitor) -i.a. Chemoembolisation
27	R.G	m	-5FU/FA/Oxaliplatin -5FU/FA/Irinotecan -Bestrahlung plus Irinotecan
28	R.A	m	-Capecitabin/Irinotecan -Capecitabin/Oxaliplatin -Capecitabin/Oxaliplatin/Iressa
39	S.K.H	m	-UFT/FA -5FU/FA/Oxaliplatin

			-Capecitabin/Irinotecan -Irinotecan -Irinotecan/Iressa
30	H.A	m	-Bestrahlung/5FU -5FU/FA -Capecitabin/Oxaliplatin -Irinotecan mono -Capecitabin mono
31	S.R	f	-5FU/FA adj. Bis 1998 -5FU/FA nach Rezidiv-OP -5FU/FA/Irinotecan/Oxaliplatin -5FU/FA/Irinotecan -Capecitabin/Oxaliplatin

## 8.2 Behandlungsschema

Das Schema besteht in der Verabreichung von Capecitabin (Xeloda<sup>®</sup>, Firma Hoffmann La Roche) 2000 mg/m<sup>2</sup> (9 Patienten erhielten 2500mg/m<sup>2</sup>) verteilt auf zwei Gaben alle 12 Std. p.o., Tag 1-14, Wiederholung Tag 22 und Mitomycin C 7 mg/m<sup>2</sup> i.v. Bolus Tag 1, Wiederholung alle 6 Wochen, in ambulanter Situation (Tabelle 12).

Mitomycin C steht zur Injektion fertig gelöst in 250 ml NaCl 0,9% zur Verfügung. Trotz der verhältnismäßig geringen emetogenen Wirkung von Mitomycin C (die emetogene Gradierung von Mitomycin C beträgt Grad 2, die Häufigkeit des Erbrechens liegt zwischen 10-30 %, nach Hesketh 1997, mit Beginn 1-4 h nach der Applikation und Dauer von 48-72 h) erhielten alle Patienten eine intravenöse antiemetische Prophylaxe mit Ondansetron 8 mg i.v. oder Metoclopramid 10-30 mg p.o.

Zum Ausschluss einer MAHA (mikroangiopathische hämolytische Anämie) wurde vor jeder Gabe von Mitomycin C eine zytologische Untersuchung des peripheren Blutes auf Fragmentozyten durchgeführt. Beim positiven Nachweis von Fragmentozyten wurde die Gabe von Mitomycin C gestoppt. In der Folge wurden, zum Ausschluss eines hämolytisch urämischen Syndroms, die kompletten Hämolyseparameter (Haptoglobin, LDH, gesamtes und indirektes Bilirubin, Retikulozyten, freies Hämoglobin) und die Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) im Serum bestimmt.

Capecitabin (Xeloda®) ist als Tablette in einer Dosierung von 500 mg und 150 mg verfügbar. Die maximale Dosis von Capecitabin wurde zur Vereinfachung der Einnahme ab- oder aufgerundet.

**Tabelle 12: Capecitabin/MMC-Therapieprotokoll**

Substanz	mg/m <sup>2</sup>	Verabreichungsform	Dauer der Applikation	Zykluswiederholung
Capecitabin	1000 (1250); alle 12 h	p.o.	Tag 1-14	alle 22 Tage
MMC	7	i.v.	Tag 1	alle 6 Wochen
Max. 6 x MMC, Capecitabin bis zur Toxizität oder Progress				

### 8.3 Therapiebeurteilung

Für das Therapie-Ende wurde bei allen angewandten Therapie-Protokollen ein fester Endpunkt der Mitomycin-Gabe nach 6 Gaben festgelegt. Die Gabe von Capecitabin wurde bis zum Auftreten von unakzeptablen Toxizitäten oder Progress fortgesetzt.

#### 8.3.1 Therapiebeurteilung in der Bildgebungsdiagnostik

Zur Beurteilung des besten Ansprechens wurde ein bildgebendes Staging mit CT oder Abdomensonographie ca. 6-8 Wochen nach Beginn der Therapie durchgeführt. Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte hierbei nach den WHO-Kriterien.

*komplette Remission (CR)*: Verschwinden des vorhandenen Tumors

*partielle Remission (PR)*: mindestens 50%ige Verkleinerung der Gesamttumorgröße der Referenzläsionen, kein Auftreten neuer Gewebeeränderung oder Progression sonstiger Veränderungen

*stabiler Krankheitsverlauf (Stable disease, SD)*: weder 50%ige Verkleinerung noch 25%ige Größenzunahme einer oder mehrerer Gewebeeränderungen messbar

*Progression (PD)*: Zunahme der Größe mindestens einer messbaren Tumorerläsion um mindestens 25% sowie Auftreten neuer Läsionen

#### 8.3.2 Therapiebeurteilung mittels Tumormarker

Zur Beurteilung des besten Ansprechens wurden die Tumormarker CA 19-9 und CEA durchschnittlich alle 6-8 Wochen bestimmt.

### **8.3.3 Klinische Verlaufsbeurteilung**

Die klinische Verlaufsbeurteilung erfolgte unter anderem durch die zwei- bis dreiwöchentliche Beurteilung des Allgemeinzustands. Zur Fortführung der Therapie war bei allen Patienten ein Karnofsky-Index von mindestens 60-70% erforderlich.

## 9 Ergebnisse

### 9.1 Therapiecharakteristika

Insgesamt waren 31 Patienten evaluierbar. Pro Patient betrug die mediane Anzahl der Zyklen mit Xeloda 4,4 (1-11) und von MMC 3,4 (1-6).

Die mediane kumulative Dosis von Mitomycin C betrug 33.3 mg absolut (9,7-98,3) (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Therapiecharakteristik**

Anzahl behandelter Patienten (31)	davon abgeschlossene Therapien	31
	davon noch laufende Therapien	0
Mediane Gabe von Xeloda pro Patient		4,4 (1-11)
Mediane Gabe von MMC pro Patient		3,4 (1-6)

### 9.2 Toxizitäten

Bei allen 31 Patienten war eine Toxizitätsbeurteilung möglich.

#### 9.2.1 Hämatologische Toxizität

Zur Beurteilung der hämatologischen Toxizitäten wurden in wöchentlichen bis zweiwöchentlichen Intervallen Blutbildkontrollen durchgeführt.

Die Mehrheit der beobachteten Hämatotoxizitäten waren NCI-CTC 1-2 Grad.

Hochgradige Toxizitäten (NCI-CTC Grade 3-4) waren Thrombozytopenie bei 4 Pat. (12,9%), Anämie bei 1 Pat. (3,2%).

Eine hochgradige Leukopenie wurde nicht beobachtet (Tabelle 14).

Die Abbildung 3 stellt die hämatologischen Toxizitäten Grad 3/4 dar.

**Tabelle 14: Hämatologische Toxizität**

Hämatologische Toxizitäten	Grad nach WHO-NCI-CTC	Anzahl der Patienten N=31
Anämie	2°	4
	3°	1
	4°	0
Thrombozytopenie	2°	1
	3°	4
	4°	0
Leukopenie	2°	1
	3°	0
	4°	0

### 9.2.2 Nicht-hämatologische Toxizität

Die häufigsten beobachteten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren WHO NCI-CTC Grad 1-2. Die meisten nicht-hämatologischen Grad 3/4 Toxizitäten nach WHO NCI-CTC waren Übelkeit /Erbrechen bei 2 Pat. (6,2%), Diarrhöe bei 1 Pat. (3,2%), Hand und Fuß-Syndrom bei 1 Pat. (3,2%) und Ikterus bei 1 Pat. (3,2%).

Tabelle 15 fasst die gesamten nicht-hämatologischen Toxizitäten zusammen.

Abbildung 3 stellt die Grad 3/4-nicht-hämatologischen Toxizitäten dar.

**Tabelle 15: nicht-hämatologische Toxizität**

Nicht-hämatologische Toxizitäten	Grad nach WHO-NCI-CTC	
	1-2°	3-4°
	Patientenzahl	
Übelkeit/Erbrechen	1	2
Diarrhöe	8	1
Hand & Fuß-Syn.	5	1
HUS	0	0
Mukositis	2	0
PNP	3	0
Ikterus	0	1



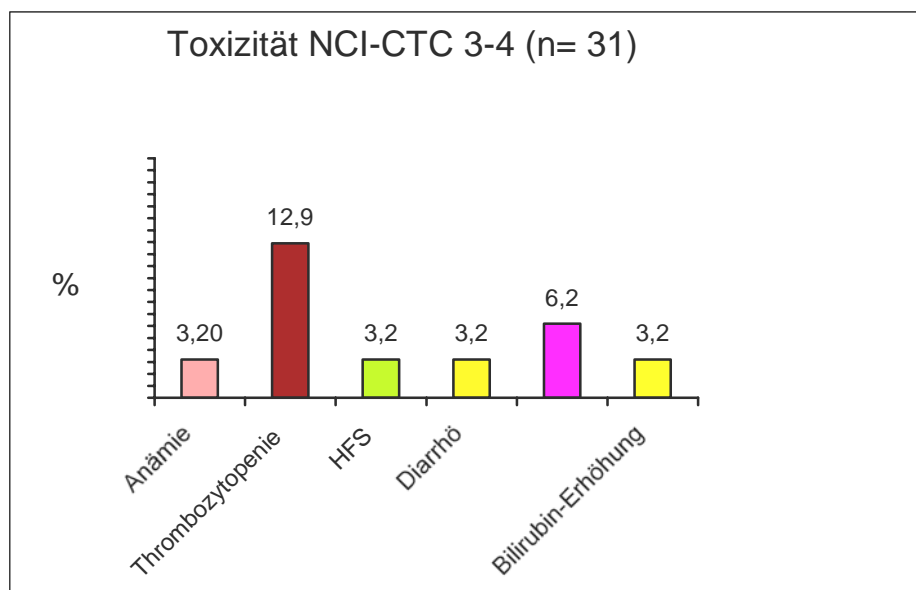


Abb. 3: hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität Grad 3-4 NCI-CTC

## 9.3 Dosisreduktion und Therapieabbruch

### 9.3.3 Dosisreduktion

Die Therapieevaluierung erfolgte bei manchen Patienten retrospektiv. Daher wurden die Indikationen zur Dosisreduktion nicht einheitlich gestellt. Bei den insgesamt 13 dokumentierten Dosisreduktionen von Capecitabin waren 7 Fälle durch Grad 3-4 Toxizität bedingt (Grad-3-Hand & Fuß-Syn. 1 Patient, Grad-3-Thrombozytopenie 4 Patienten, Grad-3-Diarrhö 1 Patient, Grad-3-Ikterus 1 Patient).

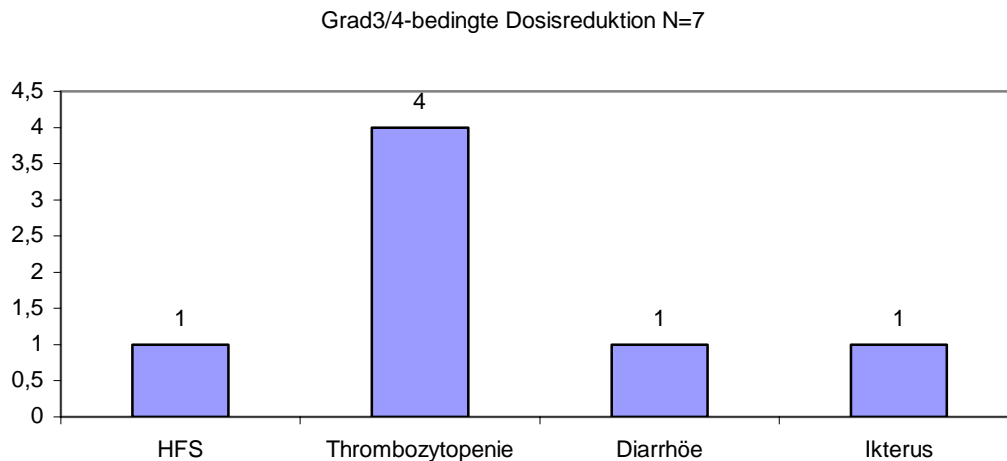
Eine Dosisreduktion von MMC wurde nicht vorgenommen.

Tabelle 16 fasst die gesamten Dosisreduktionen zusammen.

**Tabelle 16: Dosisreduktionen pro Patient**

Grund der Dosisreduktion (Capecitabin)	Patientenzahl
Diarrhö Grad 1-2	2
Diarrhö Grad 3	1
Hand und Fuß-Syn. 1-2	1
H & F-Syn. 3 u. Thrombozytopenie 1	1
H& F-Syn. 1-2 u. Thrombozytopenie 3	1
H&F-Syn. 1-2 u. Diarrhö 1-2	1
Thrombozytopenie 1-2	2
Thrombozytopenie 3, H&F-Syn. 1-2	2
Anämie 2 u. Thrombozytopenie 3	1
Bilirubin-Erhöhung 3-4	1

Die Abbildung 4 stellt die Dosisreduktion durch Grad 3/4-Toxizitäten dar.

**Abb. 4: Dosisreduktionen durch Grad 3/4-Toxizitäten**

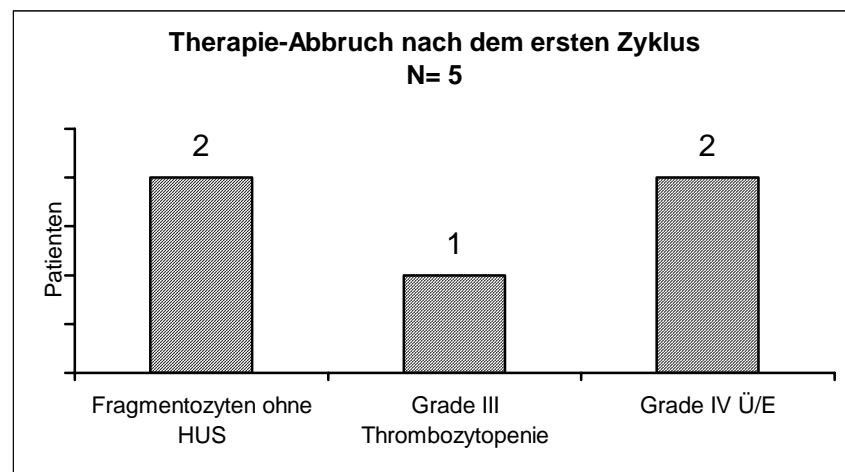
### 9.3.4 Therapieabbruch

Die Therapie musste toxisitätsbedingt in 11 Fällen abgebrochen werden. Davon wurde in 5 Fällen die Therapie nach dem 1. Zyklus abgebrochen und in 6 Fällen erfolgte der Therapieabbruch ab dem 4. Zyklus (Tabelle 17).

**Tabelle 17: Toxizitätsbedingte Therapieabbrüche**

Therapieabbruch	Grund	Patientenzahl
Nach dem 1. Zyklus	Thrombozytopenie 3°	1
	Fragmentozyten	2
	Übelkeit/Erbrechen 3-4°	2
Ab dem 4. Zyklus	H&F-Syn. 3°	1
	Thrombozytopenie 3°, Anämie 2°	1
	Erbrechen 4°	1
	Bilirubinerhöhung 3°	1
	Haptoglobin < 0.06	1
	AZ-Verschlechterung	1

Die Abbildung 5 stellt die Grad-3/4-bedingten Therapieabbrüche nach dem 1. Zyklus dar.



**Abb. 5: Toxizitätsbedingte Therapieabbrüche nach dem ersten Zyklus**

## 9.4 Tumoransprechen

### 9.4.5 Tumoransprechen in der Bildgebungsdiagnostik

25 von 31 untersuchten Patienten wurden zur Beurteilung des Tumoransprechens evaluiert. 2 Patienten erreichten eine partielle Remission (8%), 8 Patienten erreichten eine stabile Erkrankung (32%), 15 Patienten (60%) hatten einen Progress (Abbildung 6).

Es wurden keine kompletten Remissionen registriert. Das Ansprechen wurde 6-8 Wochen nach dem Beginn der Therapie mit Capecitabin/Mitomycin C evaluiert.

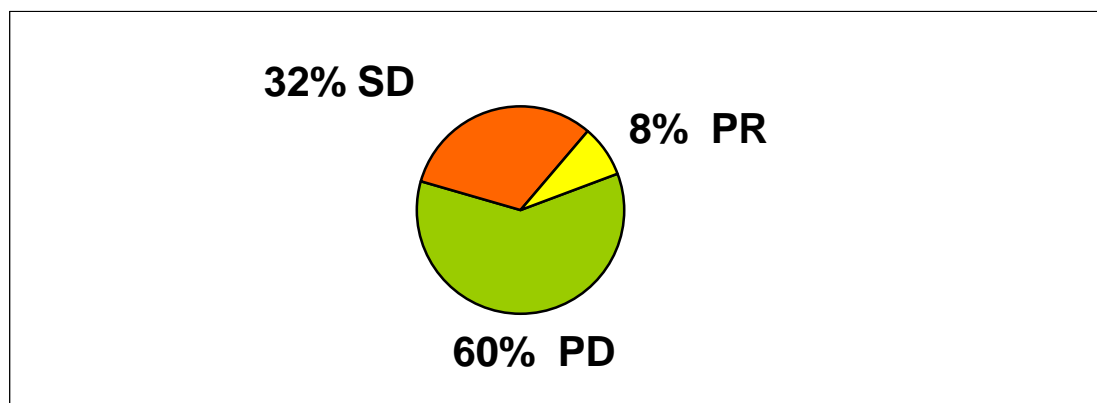


Abb. 6: Tumoransprechen (N= 25)

### 9.4.6 Tumormarkerverlauf

Zur Verlaufsbeurteilung fortgeschrittener kolorektaler Karzinome unter Chemotherapie haben sich das tumorassoziierte Antigen CA19-9 und CEA als Tumormarker bewährt. Die Evaluierung des Tumormarkerverlaufes konnte bei 20 Patienten durchgeführt werden. Die 2 Patienten mit bildgebungsmorphologisch nachgewiesener PR zeigten einen deutlichen Rückgang der Tumormarker, die Patienten mit SD (7 Patienten) zeigten einen entsprechenden Tumormarkerverlauf, bis auf 2 Patienten, die einen leichten Tumormarkeranstieg aufwiesen (Tabelle 18).

Tabelle 18 und Abbildung 6 zeigen den Tumormarkerverlauf und die Korrelation zum Tumoransprechen.

## 9.5 Überleben und Remissionsdauer

Bis 05/04 betrug das mediane Überleben seit dem Beginn der Therapie 7,9 Monate (1,5-22). 4 Patienten waren noch am Leben und erhielten weitere neue Substanzen (EGFR-AK z.B. Cetuximab, Tyrosinkinaseinhibitoren z.B. Iressa oder Tarceva). Ein Patient mit partieller Remission (PR) hatte eine Überlebenszeit von 19 Monate, der andere eine Überlebenszeit von 13 Monate. Die Patienten mit stabiler Erkrankung hatten ein medianes Überleben vom 10,8 Monaten (7-19). Ein Patient mit SD war bis 05/04 noch am Leben (Abbildung 8 (A)). Die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung mit Capecitabin/MMC an bis zum Progress betrug 3,7 Monate (0,5-10) (Abbildung 8 (B)).

Die Remissionsdauer im Falle einer stabilen Erkrankung (SD) betrug 3 Monate (2-5) und im Fall einer partiellen Remission (PR) 3 Monate bei dem einen Patienten und 7,5 bei dem anderen Patienten.

Die Abbildung 8 (A,B) zeigt die Kaplan-Meier-plot-Kurve des gesamten Überlebens und der Zeit bis zum Progress.

**Tabelle 18: Tumormarkerverlauf und die Korrelation zum Tumoransprechen in der Bildgebungsdiagnostik**

Patienten	CA 19-9 vor CTX	CA 19-9 nach 4-6Wo	CEA vor CTx	CEA nach 4-6Wo.	Tumorresponse in der Bildgebungsdiagnostik
1	696,5	2072	841	1160	PD
2	724	559,1	200	268	PD
3	100	70,2	277,9	306,6	nicht beurteilbar
4	1,1	0,8	43	67	PD
5	626	646	1292	1542	PD
6	8	8,2	250,2	44	SD
7	1374	320	282	103	PR
8	203,4	194,9	452,3	513,4	PD

---

9	42	20,3	12	7,3	PR
10	1502	1511	15,9	23,2	SD
11	940	504	11,6	8,4	SD
12	141	203	138	270	SD
13	11,7	11,7	1,3	0,5	nicht beurteilbar
14	2763,4	2587	199,4	309,6	SD
15	11	23,8	28,4	52,6	PD
16	693,2	1507	531,8	694,4	PD
17	751	1195	389,1	598,8	PD
18	1540	5681	1995	8088	PD
19	8,0	15,6	11,7	36,2	SD
20	< 0,6	1,8	126,7	194,8	SD

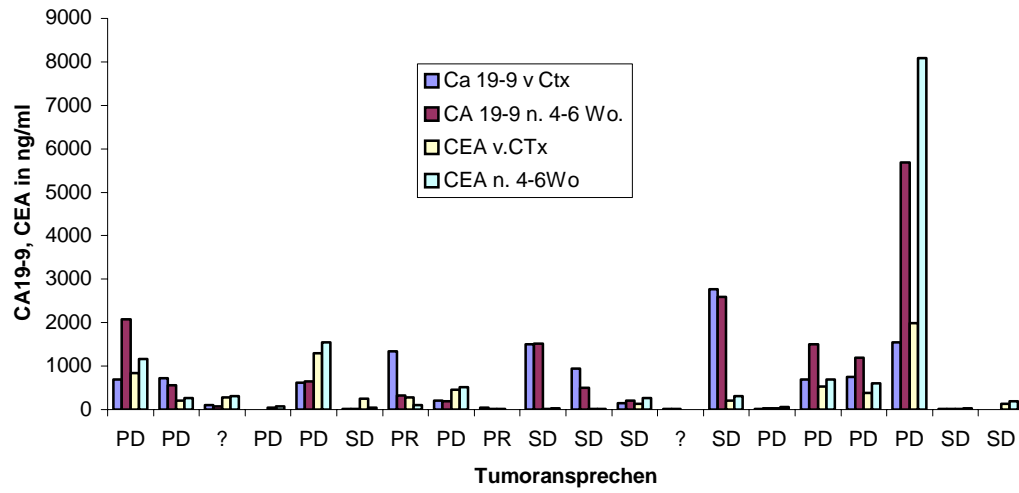


Abb. 7: Tumormarkerverlauf in Korrelation mit dem Tumoransprechen in der Bildgebungsdiagnostik

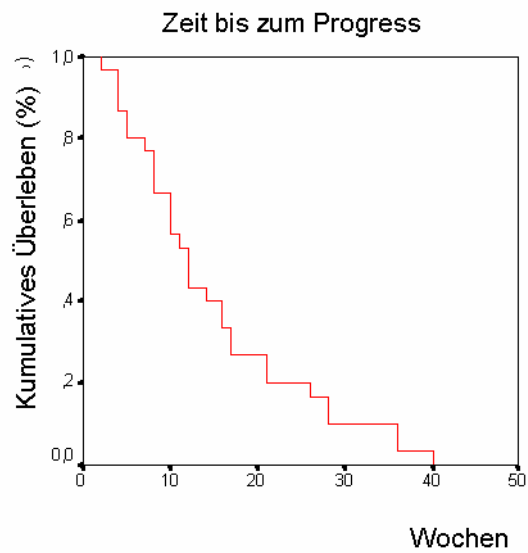
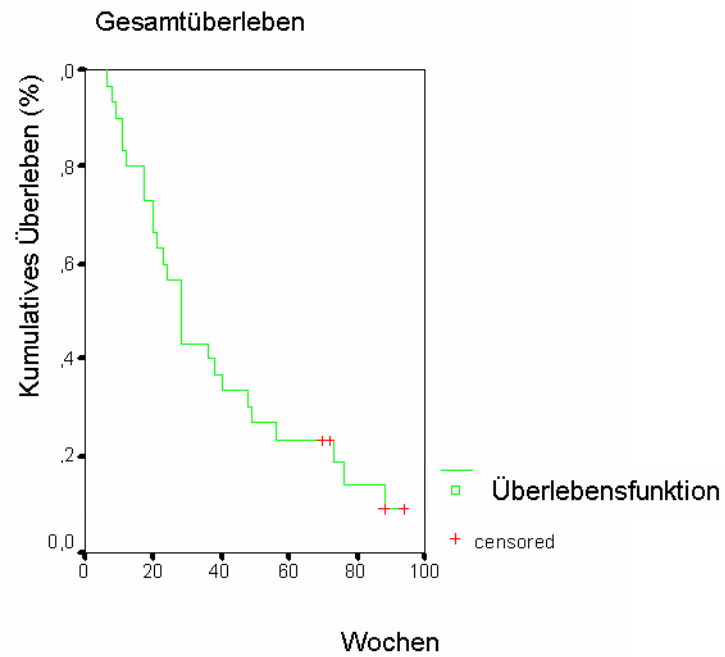


Abb. 8: Überlebensrate und Zeit bis zum Progress



## 10 Diskussion

Die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms hat sich, wie keine der anderen soliden Tumoren, in der letzten 10 Jahren außerordentlich positiv entwickelt. Wobei durch eine Steigerung der palliativen Behandlungsmöglichkeiten eine deutliche Verbesserung der Prognose mit Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden konnte.

Diese Entwicklung war durch die Integration neuer Substanzen wie Oxaliplatin, Irinotecan und zielgerichteter Substanzen wie des VEGF-Inhibitors Bevacizumab (Angiogenesehemmer) und des EGFR-Inhibitors Cetuximab neben der anerkannten Kombination 5FU und Folinsäure (Leucovorin) möglich.

Für ca. 40 Jahre war 5FU die einzig verfügbare Substanz mit akzeptierter Effektivität gegen das kolorektale Karzinom. Die biochemische Modulation durch die zusätzliche Gabe von Leucovorin (LV) hat sich als die wirksamste Kombination mit 5FU erwiesen, welche die antitumorale Zytotoxizität von 5FU deutlich erhöht hat, sodass gegenwärtig diese Kombination (5FU/LV) einen wesentlichen Bestandteil der Kombinationsprotokolle mit den anderen neuen Substanzen darstellt.

Es ist bewiesen, dass der maximale Vorteil hinsichtlich des gesamten Überlebens bis ca. 2 Jahre verbessert werden kann, wenn die Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom alle drei Substanzen, d.h. 5FU/LV, Irinotecan, Oxaliplatin und deren Kombination sequenziell in der Erst- Zweit- und Dritt-Linientherapie erhalten (27).

Zu dem Zeitpunkt der vorliegenden Studie war der Einsatz von EGFR- und VEGF-Inhibitoren noch nicht verfügbar oder etabliert. Auch ein Standard nach Ausschöpfung von 5FU/LV, Oxaliplatin und Irinotecan war nicht definiert, sodass der Bedarf an neuen Therapieoptionen, insbesondere für die Patienten, die sich noch in gutem Performance-Status befanden, dringend erforderlich war.

Mit dieser Untersuchung wurde der Einsatz einer Kombinationschemotherapie aus Capecitabin (orale Fluoropyrimidine bzw. 5FU-Prodrug) und Mitomycin C als Salvage-Therapie nach 5FU/LV, Oxaliplatin und Irinotecan überprüft.

Mitomycin C (MMC) wurde seit Jahren in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms angewendet. Als Monotherapie erreichte MMC Remissionsraten von ca. 10-20% bei gastrointestinalen Malignomen (45, 46). Vor der Irinotecan- und Oxaliplatin-Ära war der Einsatz von MMC als Second-Line-Therapie nach 5FU-Versagen eine akzeptierte

Therapieoption. In vitro zeigte MMC einen synergistischen Effekt mit 5FU in verschiedenen Zelllinien (59). Hofheinz et al. (Onkologie 2002) zeigten, dass die Kombination MMC mit infusionalem 5FU einen antitumoralen Effekt bei kolorektalem und Magenkarzinom hat (29). MMC beeinflusst die Aktivität der Thymidin-Phosphorylase und verstärkt damit annehmbar den Synergismus mit Capecitabin (61).

Die breite Anwendung von MMC als Bestandteil der standardisierten Behandlungsmodalitäten des CRC war limitiert durch das Potential, schwerwiegende und manchmal lebensbedrohliche Nebenwirkungen zu verursachen, wie z.B. die kumulative Myelotoxizität und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS).

Unsere Kenntnisse über die Rolle von MMC in der systemischen Behandlung des fortgeschrittenen CRC sind beschränkt.

Die repräsentativsten Daten zur Wirksamkeit von MMC in CRC erbrachte die Erst-Linien-Phase-III-Studie von Ross et al. 1997 (53). In dieser Studie wurden 200 Patienten mit metastasiertem CRC in zwei Therapiearme randomisiert (kontinuierliche Gabe von 5FU 300 mg/m<sup>2</sup>/d für maximal 24 Wochen als Standardtherapiearm vs. Kombination des gleichen 5FU-Schemas mit MMC 7 mg/m<sup>2</sup> alle 6 Wochen). Die Ansprechraten (38 vs. 54 %) und das progressionsfreie Überleben (5,4 vs. 7,9 Monaten) waren statistisch signifikant zugunsten der MMC-Kombination.

Dieses Protokoll ist für die Patienten recht unbequem, weil es die Implantation eines venösen Portsystems und das tragbare Pumpensystem verlangt, um die Behandlung in ambulanter Form zu ermöglichen, insbesondere wenn dieses Protokoll als letzte Therapielinie zum Einsatz kommt.

Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidincarbat, welches sich in verschiedenen Studien als mindestens so effektiv jedoch weniger toxisch als Bolus 5FU/LV (Mayo-Protokoll) erwies (70, 28). Nach der Art der Applikation, dem Metabolismus und des Toxizitätsprofils ist es vorstellbar oder annehmbar, dass Capecitabin mit der protrahierten Infusion von 5FU vergleichbar ist. Ein anderer Vorteil von Capecitabin besteht darin, dass es kein zentrales Portsystem erfordert.

Deshalb bietet sich Capecitabin als bequemere und erwartungsgemäß gleichwertige Alternative zum infusionalen 5FU an.

Aus diesem Gesichtspunkt ergab sich die Rationale zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

Geprüft werden sollte der Einsatz von Capecitabin anstelle von infusionalem 5FU als Kombinationspartner mit MMC analog zum zuvor erwähnten Protokoll von Ross et al. als Salvage-Protokoll mit diesen Fragestellungen:

1. Durchführbarkeit „Feasability“, insbesondere die ambulante Durchführbarkeit
2. Verträglichkeit
3. Wirksamkeit

1. Durchführbarkeit:

Die Behandlung erfolgte bei allen 31 ausgewerteten Patienten ambulant.

Es wurden insgesamt 123 Zyklen durchgeführt. Die pro Patient durchgeführten Zyklen betragen im Median 4,4 (1-11) für Capecitabin und 3,4 (1-6) für MMC. Ein toxizitätsbedingter Therapieabbruch war in 11 Fällen zu registrieren, davon 5 Fälle nach dem ersten Zyklus und 6 Fälle nach 4 Zyklen.

Die insgesamt problemlos durchgeführten Therapiezyklen, d.h. ohne toxizitätsbedingte Dosisreduktion oder Therapieabbruch, betragen 51 Zyklen.

Dies zeigt, dass diese Therapiekombination bei diesem Patientenkollektiv ambulant gut durchführbar ist.

2. Verträglichkeit:

Die Behandlung wurde generell gut toleriert. Die Hämatotoxizität war überwiegend CTC-Grad 1-2 hinsichtlich der Anämie und Leukozytopenie, jedoch nicht der Thrombozytopenie, hier hatten 4 von 31 Patienten (12,9%) CTC-Grad 3 entwickelt. Die nicht-hämatologischen Toxizitäten waren meistens CTC-Grad 1-2 mit Dominanz von Diarrhöen und Hand-Fuß-Syndrom. Die CTC-Grad 3-4-Toxizitäten waren Übelkeit/Erbrechen bei 2 von 31 Patienten (6,2 %), Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom und Ikterus je mit 1 von 31 Patienten (3,2%). Ein hämolytisch urämisches Syndrom wurde nicht beobachtet, jedoch wurden Fragmentozyten bei 3 Patienten nachgewiesen, 2 davon nach der ersten Gabe von MMC, bei dem anderen Patienten nach der zweiten Gabe von MMC, hier wurde das MMC nicht mehr gegeben. Bei einem Patienten wurde nach 4 Gaben von MMC ein verminderter Haptoglobin-Wert von  $< 0,06$  g/l mit Bilirubin-Anstieg (bis 72 mmol/l) dokumentiert. Nach einigen Wochen besserte sich das Bilirubin, aber das Haptoglobin blieb ca. 3 Monate erniedrigt ( $< 0,06$  g/L), jedoch ohne Hämoglobin-Abfall, Creatinin-Anstieg oder Verschlechterung der Leberwerte (Transaminasen, GGTP).

Unsere Ergebnisse sind mit kürzlich veröffentlichten Daten von vier Studien vergleichbar: Rao et al. (ASCO 2003, höhere Capecitabin-Dosis von 2500mg/m<sup>2</sup>/ bei 31 Patienten mit metastasiertem CRC als Dritt-Linien-Studie) (51), Rao et al. (Br J Cancer 2004, 84 Patienten mit metastasiertem CRC als Erst-Linien-Studie)(52), Hofheinz et al. 2004 (Dosisfindungsstudie an 27 Patienten mit Chemotherapie-refraktärem CRC und 14 Patienten mit Magenkarzinom) (29). und Lim et al. (Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> alle 12h, Tag 1-14, Wiederholung Tag 22, MMC 7 mg/m<sup>2</sup>, Wiederholung alle 6 Wochen, 21 Patienten, Dritt-Linien-Studie)(37a). Alle diese Studien haben vergleichbare Grad-3/4 Toxizitäten (um10%) gezeigt.

### 3. Wirksamkeit:

Hinsichtlich der Effektivität zeigte diese Kombination bei den 25 ausgewerteten Patienten ein geringes objektives Ansprechen mit partieller Remission in 2 von 25 Fällen (8%), jedoch eine relativ hohe Rate an stabiler Erkrankung (SD) in 8 von 25 Fällen (32%) mit medianer Überlebensdauer von 10,8 Monaten für die Patienten, die eine SD erreichten und 19 bzw.13 Monaten für die zwei Patienten mit PR.

Unsere Daten sind mit den Daten von Hofheinz et al. vergleichbar (Ansprechrate 8%, stabile Erkrankung 28% für kolorektale Tumorpatienten). Hingegen zeigten die Daten von Rao et al. (Dritt-Linien-Therapie-Studie) höhere Ansprechraten (RR 22%, stabile Erkrankung 57%). Dies könnte auf das Fehlen von Oxaliplatin in den Vortherapien zurückgeführt werden. Die Daten von Lim et al. zeigten bei geringerer Patientenzahl weniger partielle Remissionen (PR 1 Pt. (4,8%)) und stabile Erkrankungen (SD 4 Ptn. (19,0%)).

Die Erst-Linien-Studie von Rao et al. zeigte, dass diese Kombination (Capecitabin und MMC) noch höhere Effektivität hat, wenn sie als Erst-Linien-Therapie eingesetzt wird (Gesamtansprechen von 38%, etwa 33% stabile Erkrankung und rezidiv-freies Überleben von 7,11 Monaten).

Die Analyse dieser Daten ermöglicht die Aussage, dass die Kombination Capecitabin/MMC in diesem Schema eine erkennbare antitumorale Aktivität hat, jedoch ist diese Aktivität in der Erst-Linien-Therapie niedriger als die Kombination von infusionalem 5FU oder Capecitabin mit Irinotecan oder Oxaliplatin und berechtigt daher nicht zum Einsatz als Erst-Linien-Therapie, trotz fehlender randomisierter Studien. Bei refraktären Patienten beträgt diese Aktivität ca. 20% nach 5FU und Irinotecan (Rao et al.) und bis 10 % nach 5FU, Oxaliplatin und Irinotecan (Hofheinz et al. und unsere Studie).

Die Zulassung von Cetuximab im Jahr 2003 nach dem Versagen einer Irinotecan-haltigen Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (in Europa und USA) oder als Monotherapie bei Patienten, die kein Irinotecan vertragen (in den USA), erweiterte deutlich die Therapieoptionen dieses Erkrankungsstadiums in der Dritt-oder Viert-Linientherapie mit einer Ansprechrate von 10% PR als Monotherapie und ca. 23% PR+SD als Kombination mit Irinotecan.

## 11 Schlussfolgerungen

Unsere vorliegenden Daten und die anderen vergleichbaren Daten bieten weiterhin die Kombination von Capecitabin und MMC als Therapieoption ab der Dritt-Linien-Therapie an, insbesondere wenn die Kosten der Cetuximab-haltigen Therapie im Vergleich zu der Capecitabin/MMC-Kombination berücksichtigt werden.

Weiterhin kann dieses Schema eine Therapieoption nach Versagen einer Cetuximab-Therapie darstellen (63).

Ein Vergleich zwischen beiden Therapieoptionen liegt noch nicht vor. Dies wäre eine interessante Fragestellung künftiger Phase II/III- Studien.

---

## Literaturverzeichnis

---

- (1) Andre T, Bensmine MA, Louvet C: Multicentric phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and Oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 17 (1999) 2560-3568
- (2) Ardalan B, Chua L, Tian EM: A phase II study of weekly 24 hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 9 (1991) 625-630
- (3) Advanced colorectal meta-analysis project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer, evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10 (1992) 896-903
- (4) Bertheault-Cuitkovic F, Jami A, Lthzaki M: Biweekly intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14 (1996) 2950-2958
- (5) Buzdar AR, Leghe SS, Tashimal CK: Adriamycin and mitomycin C, Possible synergistic toxicity. *Cancer Treat Rep* 62 (1978) 1005
- (6) Carmichael J, Popiela T, Radstone D: Randomized comparative study of Tegafur/uracil and oral Leucovorin versus parenteral fluorouracil and Leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 3617-3627
- (7) Cassata A, Stani S, Alu M: Ongoing phase II trial with two schedules of irinotecan (CPT11) in combination with capecitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Ann Meet Ann Soc Clin Oncol* 20 (2001) 573
- (8) Cassidy J, Twelwes C, Van Cutsem E: First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: A favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 13 (2002) 366-575
- (9) Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E: Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *J clin Oncol* 16 (1998) 2943-2952
- (10) Crooke ST, Brandner WT: Mitomycin C, a review. *Cancer Treat Rep* 3 (1976) 121
- (11) Cunningham D, Zalcborg JR, Rath U: Final results of a randomized trial comparing tumodex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 7 (1996) 961-965
- (12) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD: Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352 (1998) 1413-1418
- (13) Cunningham D: Cetuximab (Erbix) an emerging targeted therapy for epidermal growth factor receptor expressing tumors. *Int J Clin Proct* 58 (2004) 970-976
- (14) DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg ST: *Cancer Principle & Practic of Oncology*. 5. Aufl. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997, S. 1144-1229

- 
- (15) Diaz-Rubio E, Sastre J, Zaniboni A: Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: A phase II multicentric study. *Ann Oncol* 9 (1998) 105-108
- (16) Doll DC, Weiss RB: Hemolytic anemia associated with antineoplastic agents. *Cancer treat Rep* 69 (1985) 777
- (17) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer, a multicenter randomized trial. *Lancet* 355 (2000) 1041-1047
- (18) Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 3605-3616
- (19) Giacchetti S, Perpoit B, Zidani R: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil/leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 136-147
- (20) Glimelius B, Hoffmann JK, Graf W, Pahlmann L, Sjodan PO: Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer: The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *Cancer* 73 (1994) 556-562
- (21) Glimelius B, Jakobsen A, Graf W: Bolus injection (2-4 min.) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: A prospective randomized trial, Nordic Gastrointestinal tumor Adjuvant Therapy Group. *Eur J Cancer* 34 (1998) 674-678
- (22) Godfrey TE, Wilbur DW: Clinical experience with mitomycin C in large infrequent dose. *Cancer* 29 (1972) 1647-1652
- (23) De Gramont A, Figer A, Seymour M: leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2938-2947
- (24) De Gramont A, Vignoud J, Tournigand C: Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 33 (1997) 214-219
- (25) Goldberg RM: Oxaliplatin or CPT11 plus 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxaliplatin plus CPT11 in advanced colorectal cancer (CRC): Update efficacy and quality of life (QOL) data from an intergroup study. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 22 (2003) 252
- (26) Grothey A, Deschler B, Kroening H: Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs. weekly high-dose 24 h 5FU infusion/FA+oxaliplatin (OXA) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 21 (2002) 129a
- (27) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J: Survival of Patients with advanced colorectal cancer improved with the availability of fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22 (2004) 1209-1214
- (28) Hoff PM, Ansari R, Batist G: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 19 (2001)



2282-2292

- (29) Hofheinz RD, Hartmann JT, Willer A, Oechsle K, Hartung G, Gnad U, Saussele S, Kreil S, Bokemeyer C, Hehlmann R, Hochhaus A: Capecitabine in combination with mitomycin C in patients with gastrointestinal cancer: Results of an extended multicenter phase I trial. *Br J Cancer* 31 (2004) 834-838
- (30) Ishikawa T, Fukase Y, Yamamoto T: Antitumour activities of a novel fluoropyrimidine N4-pentyloxycarbonyl-5-deoxy-5-fluorocytidine (Capecitabine). *Biol Pharm Bull* 21(1998) 713-717
- (31) Jordan K, Grothey A, Kellner O, Schmoll H.-J: Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan vs. capecitabine plus oxaliplatin as first-line therapy in advanced colorectal cancer (ACRC): Results of an interim analysis. *Pro Ann Meet Ann Soc Clin Oncol* 21(2002) 103
- (32) Kennedy KA, Rockwell S, Sartolli AC: Selective metabolic activation of mitomycin C by hypoxic tumor cell in vitro. *Proc Am Asso Cancer Res* 20 (1979) 278
- (33) Kerr DJ, Ten Bokkel, Huinink WW, Ferry DR: A phase I/II study of CPT11 in combination with capecitabine as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Ann Meet Ann Soc Clin Oncol* 21 (2002) 132
- (34) Koehne C, van Cutsem E, Wils J: Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC GI Group Study 40986. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 22 (2003) 254
- (35) Lazarus HM, Gottfried MR, Herzig RH: Veno-occlusive disease of the liver after high- dose mitomycin C therapy and autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 49 (1982) 1789
- (36) Lensesne JB, Rothschild N, Erickson B: Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: Analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 7 (1989) 781
- (37) Levi F, Perpoint B, Grufic C: Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer: A phase II study of 5-day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate. *Eur J cancer* 29A (1993) 1280-1284
- (37a) Lim DH, Park YS, Park BB, Ji SH, Lee J, Park KW, Kang JH, Lee SH, Park JO, Kim K, Kim WS, Jung CW, Im YH, Kang WK, Park K: Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: A phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 56 (2005) 10-14
- (38) Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *Clin Oncol* 7 (1989) 425-432
- (39) Lown JW, Weir G: Studies related to antitumor antibiotics, Part XIV: Reaction of mitomycin B with DNA. *Cancer J Biochem* 56 (1978) 269-304
- (40) Macdonald JS: Oral fluoropyrimidines: A closer look at their toxicities. *Ann J Clin Oncol* 22 (1999) 475-480
- (41) Machover D, Diaz-Rubio, de Gramont A: Two consecutive phase II study of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidine. *Ann Oncol* 7(1996)

95-98

- (42) Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T: Oxaliplatin added to simplifies bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6) GERCOR study . *Eur J Cancer* 35(1999) 1338-1342
- (43) Meta-analysis Group in cancer: Toxicity of fluorouracil in advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 16 (1998) 3537-3541
- (44) Miwa M, Ura M, Nishida N: Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, Capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectivity in tumor by enzymes concentrated in human liver and cancer tissues. *Eur J Cancer* 34 (1998) 1274-1281
- (45) Moertel CG, Reitmeier R, Hahn R: Mitomycin C therapy in advanced gastrointestinal cancer. *JAMA* 204 (1968) 1045-1048
- (46) Moertel CG: Clinical management of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer* 36 (1975) 675-682
- (47) Moore GE, Bross ID, Ausman R: Effects of mitomycin C (NSC-26980) in 346 patients, with advanced cancer. *Cancer Chemother Rep* 52 (1968) 675-684
- (48) Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Expectancy or Primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 10 (1992) 904-911
- (49) Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG: Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 7 (1989) 1407-1418
- (50) Poplin EA, Lorusso P, Lockich JJ: Randomized trial of mitomycin C with or without pretreatment with WR-2721 in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 (1994) 415-419
- (51) Rao S, Watkins D, Hill M, Price T, Norman A, Ward C, Oates J, Cunningham D: Capecitabine and mitomycin C shows promising activity as a 3rd line agent in patients with metastatic colorectal carcinoma (MCRC) resistant to 5FU and irinotecan. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 22 (2003) 320
- (52) Rao S, Cunningham D, Price T, Hill ME, Ross PJ, Tebbut N, Norman AR, Oates J and Shellito P: Phase II study of capecitabine and mitomycin C as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 91(2004) 839-843
- (53) Ross P, Norman A, Cunningham D, Webb A, Iveson T, Padhani A, Prendiville J, Watson M, Massey A, Popescu R, Oates J: A prospective randomized trial of protracted venous infusion 5-fluorouracil with or without mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Ann of Oncol* 8 (1997) 995-1001
- (54) Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, van Cutsem E, Walder S: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/ leucovorin: Summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3801-3807
- (55) Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin. Interim results of a

- phase III trial. *J Clin Oncol* 21 (2003) 2059-2069
- (56) Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E: Randomized trial of irinotecan versus irinotecan plus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352 (1998) 1407-1412
- (57) Rusello O, Romanini A, Civalleri D, Russo R, Nicolini A, Sobrero A: Time-dependent interactions between 5-fluorouracil and mitomycin C on a human colon cancer cell line, HCT-8, in vitro. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25 (1989) 571-2
- (58) Sargent DJ, Niedzwiecki D, O'Connell MJ, Schilsky RL: Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 345 (2001) 144-145
- (59) Sartorelli AC, Booth BA: The synergistic anti-neoplastic activity of combinations of mitomycin C with either 6-thioguanine or 5-fluorouracil. *Cancer Res* 25 (1965) 1393-1400
- (60) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirogta N, Elfring GL, Miller LL: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 343 (2000) 905-914
- (61) Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y, Nishida M, Yoshikubo T, Ishitsuka H: Induction of thymidine-phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. *Clin Canc Res* 4 (1998) 1013-1019
- (62) Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D: Randomized comparison of combination chemotherapies plus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 306 (1993) 752-755
- (63) Schmoll H.J, Höffken K, Possinger K: *Kompendium Internistische Onkologie*. 4. Aufl. Springer, Heidelberg, 2006, S. 3787-3937
- (64) Schleucher N, Tewes M, Achterrath W: Extended phase I study of capecitabine in combination with a weekly schedule of irinotecan as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Proc Ann Meet Ann Soc Clin Oncol* 20 (2001) 141
- (65) Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis: Colorectal cancer collaborative Group. *BMJ* 321 (2000) 531-535
- (66) Sobrero A, Aschele C, Bertino J: Fluorouracil in colorectal cancer: A tale of two drugs-implications for biochemical modulation. *J Clin* 15 (1997) 368-371
- (67) Tomasz M: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation during the redox cycle of mitomycin C and DNA-bound mitomycin C. *Chem Biol Interact* 13 (1976) 89
- (68) Tomasz M, Chowdary D, Lipman R: Reaction of DNA with chemically or enzymatically activated mitomycin C "Isolation and Structure of the major covalent adduct". *Proc Natl Acad Sci* 83 (1986) 6702
- (69) Taberero J, Butts CA, Cassidy J: Capecitabine and oxaliplatin in combination (Xelox) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of an international multicenteric phase II trial. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 21 (2002) 120
- (70) Twelwes C, Boyer M, Findly M: Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in

- 
- patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J cancer* 37 (2001) 597-604
- (71) van Custem E, Findly M, Osterwalder B: Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: Results of a randomised phase II study. *J Clin Oncol* 18 (2000) 1337-1345
- (72) van Custem E, Cunningham D, Marous J, Cervantes A, Glimelius B: Raltitrexed, current clinical status and future directions. *Ann Oncol* 13 (2002) 513-522
- (73) van Hoefer U, Harstrick A, Achterrath W, Lao S, Seeber S, Rustum YM: Irinotecan in the treatment of colorectal Cancer (Clinical overview). *J Clin Oncol* 19 (2001) 1520-1518
- (74) Verweij J, Funke-Kupper AJ, Teule GJJ, Pinedo HM: A prospective study of the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 5 (1988) 159
- (75) Verweij J, van Der Burg ME, Pinedo HM: Mitomycin C-induced hemolytic uremic syndrom: Six case reports and review of the literature on renal, pulmonary and cardiac side effects of the drug. *Radiother Oncol* 8 (1987) 33
- (76) Watkins D, Rao S, Cunningham D, Hill M, Price T, Norman A, Tebbutt N, Shellito P: Capecitabine and mitomycin-C: An active low toxicity first line therapy in metastatic colorectal cancer (MC RC). *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 22 (2003) 267
- (77) Weh H, Zschaber R, Braumann D: A randomised phase III study comparing weekly folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5FU) with monthly 5FU/FA (days 1-5) in untreated patients with metastatic colorectal carcinoma. *Oncol* 21(1998) 403-407

---

# Thesen

---

- (1) Eine palliative Chemotherapie bei metastasiertem CRC ist indiziert, da signifikante Vorteile hinsichtlich des Überlebens und der Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur bestsupportiven Therapiemaßnahmen in Studien belegt sind.
- (2) Eine Erst- und Zweit-Linien-Therapie des metastasierten CRC konnte durch den sequenziellen Einsatz von 5FU, Oxaliplatin, Irinotecan und die Integration der Antikörper (VEGFR-Inhibitor, Bevacizumab®) in die Therapiekonzepte standardisiert werden.
- (3) Zum Zeitpunkt der Durchführung und Auswertung dieser Arbeit bestand kein einheitlicher Standard ab der Dritt-Linien-Therapie des metastasierten CRC.
- (4) Capecitabin, ein orales Fluoropyrimidin, ist der intravenösen 5FU Bolusgabe (Mayo-Klinik-Protokoll) in ihrer Wirksamkeit äquivalent.
- (5) Mitomycin C (MMC) ist seit mehreren Jahren in der Behandlung des CRC bekannt.
- (6) Die In-vitro-Daten zeigten eine zumindest additive Wirkung von MMC und 5FU in den humanen kolorektalen Zelllinien.
- (7) Die Kombination von protrahierter intravenöser 5FU-Infusion und MMC erwies sich im Vergleich zu alleiniger 5FU-Therapie als Erst-Linien-Therapie mit besseren Ansprech- und progressionsfreien Überlebensraten als überlegen.
- (8) In der vorliegenden Arbeit wurde die Kombination von Capecitabin und MMC nach dem Versagen der 5FU-Oxaliplatin-Irinotecan-basierten Vortherapien bei metastasierten CRC untersucht.
- (9) Die Kombination Capecitabin/ MMC ist ambulant durchführbar, da Therapiezyklen im Median 4,4 (1-11) für Capecitabin und 3,4 (1-6) für MMC durchgeführt werden konnten. Nur in 5 Fällen musste die Therapie toxisitätsbedingt abgebrochen werden.

- 
- 51 Zyklen konnten ohne toxisitätsbedingte Dosisreduktion oder Therapieabbruch appliziert werden.
- (10) Die Capecitabin/MMC-Kombination hat insgesamt ein günstiges Toxizitätsprofil, da die Toxizitäten überwiegend CTC-Grad 1/2-Toxizitäten waren. Die Hämatotoxizitäten waren überwiegend CTC-Grad 1/2 hinsichtlich der Leukopenie und Anämie, jedoch CTC-Grad 3 hinsichtlich der Thrombozytopenie (12,9 %, d.h. 4 von 31 Patienten). Nicht-hämatologische Toxizitäten traten mit CTC-Grad 3-4 auf, davon Übelkeit/Erbrechen 6,2 % (2 von 31 Patienten), Diarrhö, Hand&Fuß-Syndrom und Ikterus 3,2 % (1 von 31 Patienten).
- (11) Die Kombination Capecitabin/MMC zeigte eine mäßige antitumoröse Wirkung mit 8% partieller Remission (2 von 25 Patienten) und 32% stabiler Erkrankung (8 von 25 Patienten). Mediane Überlebenszeiten von 10,8 Monaten im Falle einer stabilen Erkrankung und von 19 bzw. 13 Monaten für die zwei Patienten mit partieller Remission sprechen für einen Überlebensvorteil.
- (12) In Anbetracht der höheren Kosten der zurzeit ab Dritt-Linien-Therapie verfügbaren Substanzen (z.B. Cetuximab) bietet sich die Kombination Capecitabin/MMC anhand unserer Daten und der anderen vergleichbaren Daten als Therapieoption ab Dritt-Linien-Therapie, zumindest aber Viert-Linien-Therapie, für Patienten mit metastasiertem CRC an.

# Selbstständigkeitserklärung

---

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter der Angabe der Quellen gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Alaa Eddin Harba

# Lebenslauf

---

Name: Harba  
Vorname: Alaa Eddin  
Geburtsdatum: 15.12.1967  
Geschlecht : männlich  
Geburtsort: Latakia in Syrien  
Eltern: - Vater : Yassin Harba  
- Mutter : Aziza Harba

Staatsangehörigkeit: Deutsch/Syrisch  
Adresse : Ditfurter Weg 22, in 06484 Quedlinburg

## Schulbildung:

1973-1979: Grundschule in Latakia; Syrien  
1979-1984: Gymnasium in Latakia; Syrien  
1985: Abitur; Abschlussnote Sehr gut

## Studien und Weiterbildungen:

1985-1991: Humanmedizin-Studium, Tishreen Universität Latakia/Syrien. Absolvierung mit Abschlussnote Sehr gut.

1991-1992: Arzt in der Allgemeinchirurgie im Militär-Krankenhaus in Damaskus/ Syrien

1993-1995: Arzt in der Inneren Medizin des Universitäts-Krankenhauses der Aleppo-Universität / Syrien.

28.02.1996- 09/1999: Arzt in der Klinik für Innere Medizin IV Hämatologie/Onkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Rahmen eines Stipendiums der syrischen Regierung für die Facharztausbildung im Bereich Hämatologie/Onkologie. Rotationen in verschiedenen Fachgebieten der Internistischen Ausbildung (Intensivstation, Kardiologie, Gastroenterologie)

Ab 10/1999: Arzt in der Hämatologie/Onkologie der Martin-Luther-Universität  
Facharzt für Innere Medizin

09.02.05: Schwerpunktanerkennung in der Hämatologie/Internistische Onkologie

Ab 01.11.05: Oberarzt der Hämatologie und Onkologie am Klinikum D.C.Erxleben.  
Quedlinburg

Alaa Eddin Harba



## Publikationsverzeichnis

---

(1) **Harba A.E.**, Jordan K, Kegel T, Kuehne I, Kellner O, Behrens R, Grothey A, Schmoll H-J.

“Capecitabine and mitomycin combination salvage therapy with advanced colorectal cancer refractory to oxaliplatin and irinotecan based chemotherapy”

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO ); Abstract 161, München, Deutschland 2002

(2) **Harba A.E.**, Jordan K, Kegel T, Grothey A, Schmoll H-J.

“Capecitabine and mitomycin combination salvage therapy with advanced colorectal cancer refractory to oxaliplatin and irinotecan based chemotherapy”

Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO); Abstract 1335, Chicago, USA 2003

(3) **Harba A.E.**, Jordan K, Kegel T, Grothey A, Schmoll H-J.

“Capecitabine and mitomycin combination salvage therapy with advanced colorectal cancer refractory to oxaliplatin and irinotecan based chemotherapy” ESEC 2003

## Danksagung:

---

Viele Menschen haben mir bei der Erstellung meiner Dissertation in vielfältiger Weise geholfen.

Daher gilt mein besonderer Dank:

- Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll für die Vergabe des Dissertationsthemas und die stete Förderung.
- Herrn OA Dr. med. Th. Kegel für die Hilfe bei der Fertigstellung der endgültigen Version
- Herrn OA. Dr. med. D. Arnold für seine Empfehlungen
- Herrn OA. Dr. A. Grothey für die kurzzeitige Betreuung
- Frau Dr. K. Jordan für ihre Unterstützung bei der Fertigstellung der Publikationen dieser Arbeit und deren Einreichung zum internationalen Kongress ASCO
- Frau Dr. B. Schädlich und Herrn Dr. F. Arand Für die sprachlichen Korrekturen
- Frau R. Sino, Frau R. Haddad und Frau G. Gardelegen Für die Unterstützung bei der EDV-Formulierung
- Herrn Dr. R. Behrens, Herrn PD. Dr. R. Rohrberg und Frau Dr. C. Spohn, die es mir ermöglichten, die im Rahmen dieser Arbeit in ihrer Praxis behandelten Patienten zu dokumentieren.
- Herrn Prof. Dr. med. Fleig und Frau Dr. I. Kühne für die Gelegenheit, einen Teil der in dieser Arbeit untersuchten Patienten aus der Klinik für Innere Medizin I der MLU Halle zu dokumentieren.
- meinen Eltern und Geschwistern für ihre seelische und moralische Unterstützung, die mir die Schwierigkeiten des Lebens im Ausland überwinden helfen
- meiner Frau Terez, die mir immer zur Seite gestanden und damit den nötigen Rückhalt für meine Ausbildung und die Dissertation gegeben hat