

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III - Großhadern

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

PHASE III STUDIE ZUR ERSTLINIENBEHANDLUNG DES METASTASIERTEN
KOLOREKTALEN KARZINOMS: IRINOTECAN PLUS OXALIPLATIN (miROX) VERSUS
IRINOTECAN PLUS HOCHDOSIERTE WÖCHENTLICHE 24-STUNDEN INFUSION
VON 5-FLUOROURACIL PLUS FOLINSÄURE (FUFIRI)
THE FIRE-TRIAL

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Clemens Gießen

aus

München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Heinemann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerd Sauter

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Hermann S. Fießl
Prof. Dr. rer. nat. Alexander Dietrich

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Das metastasierte kolorektale Karzinom	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.2. Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms	2
1.2.1. Systemische Chemotherapie	2
1.2.2. Die 60-Tagesmortalität in klinischen Therapiestudien	3
1.3. Begründung der Studie und Auswahl der Substanzen	4
1.3.1. 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure	4
1.3.2. Irinotecan	5
1.3.3. Oxaliplatin	7
1.3.4. Nutzen-Risiko-Abwägung	10
1.3.5. Zweitlinientherapie	11
1.4. Spezifische Therapie kolorektaler Lebermetastasen	12
1.4.1. Lebermetastasenresektion	12
1.4.2. Lokal ablativ Verfahren	19
1.5. Ziele der Arbeit	20
2. Patienten und Methoden	22
2.1. FIRE Studie	22
2.1.1. Randomisation und Patientenrekrutierung	22
2.1.2. Studiendesign	27
2.1.3. Zielkriterien der FIRE-Studie	28
2.1.4. Wirkstoffprofile und unerwünschte Arzneimittelwirkungen der verwendeten Substanzen	29
2.1.5. Zweitlinientherapie	34
2.2. Klinische Evaluation, Laboruntersuchungen und Follow-up	36
2.2.1. Ersterhebung	36
2.2.2. Verlaufskontrollen	36
2.2.3. Evaluation der Toxizität	37
2.2.4. Feststellung der Wirksamkeit	40
2.2.5. Dokumentation der Zweitlinientherapie	42
2.3. Statistische Methoden	43
2.3.1. Biostatistisches Auswertungskonzept der Studie	43
2.3.2. Zwischenauswertungen	43
2.3.3. Explorative post-hoc Auswertungen	44
2.3.4. Fallzahlberechnung	44
2.3.5. Datenverarbeitung und biostatistische Auswertung	45
3. Ergebnisse	46
3.1. Patienten	46
3.1.1. Randomisation und Patientenrekrutierung	46
3.1.2. Patientencharakteristik	49
3.2. Evaluierung der Toxizität	51
3.2.1. Unerwünschte Ereignisse - Adverse Events (AE)	51

3.2.2.	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Serious Adverse Events (SAE)	55
3.2.3.	Die 60-Tagesmortalität in der FIRE-Studie	57
3.3.	Evaluiierung der Effektivität	65
3.3.1.	Gesamte Studienpatientenzahl / Gesamtauswertung	65
3.4.	Patienten mit Lebermetastasenresektion	74
3.4.1.	Patienten mit ausschließlich hepatischen Metastasen	74
3.4.2.	Korrelation von Resektionsraten und Ansprechen auf Therapie	77
3.4.3.	Patientencharakteristik der Patienten mit Lebermetastasenresektion	80
3.4.4.	Verkleinerung / „Downsizing“ hepatischer Metastasen durch Chemotherapie	82
3.4.5.	Überlebenszeitanalyse der Patienten mit Lebermetastasenresektion	83
3.5.	Patienten mit Lebermetastasen und lokal ablativen Therapieverfahren	93
3.5.1.	Patientencharakteristik	93
3.5.2.	Verkleinerung / „Downsizing“ hepatischer Metastasen durch Chemotherapie	95
3.5.3.	Überlebenszeitanalyse	96
3.6.	Vergleich von chirurgischer Lebermetastasenbehandlung mit lokal ablativen Verfahren	97
3.6.1.	Vergleich der Patientencharakteristiken bei Studieneinschluss	97
3.6.2.	Vergleich der Größenänderung der Lebermetastasen unter Chemotherapie	99
3.6.3.	Vergleich der Überlebenszeiten	100
3.7.	Zweitlinientherapie	104
4.	Diskussion	106
4.1.	Studiendesign und Patientenkollektiv	108
4.2.	Toxizitätsanalyse	108
4.2.1.	Unerwünschte Ereignisse - Adverse Events (AE)	108
4.2.2.	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Serious Adverse Events (SAE)	114
4.2.3.	60-Tagesmortalität	115
4.3.	Effektivitätsanalyse	121
4.3.1.	Ansprechen auf die First-Line Therapie	121
4.3.2.	Progressionsfreies Überleben (PFS)	122
4.3.3.	Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zur Progression (TTP) und Remissionsdauer (RD)	123
4.3.4.	Prognosefaktoren zum progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)	125
4.4.	Patienten mit Lebermetastasenresektion	127
4.4.1.	Die sekundäre Resektionsrate in der FIRE Studie	127
4.4.2.	Die sekundäre Resektionsrate der ausschließlich hepatisch metastasierten Patienten	127
4.4.3.	Korrelation von Resektionsraten und Ansprechen auf Therapie	128
4.4.4.	Die Resektionsrate im Vergleich zu publizierten Phase-III Therapiestudien	129
4.4.5.	Patientencharakteristik der Patienten mit Lebermetastasenresektion	131
4.4.6.	Verkleinerung / „Downsizing“ hepatischer Metastasen durch Chemotherapie	133
4.4.7.	Überlebenszeitanalyse	134
4.5.	Lokal ablative Verfahren in der FIRE-Studie	138
4.6.	Vergleich zwischen chirurgischer Resektion und lokal ablativen Therapieverfahren	139
4.7.	Zweitlinientherapie	142
5.	Zusammenfassung	144

Literaturverzeichnis	147
Abbildungverzeichnis	155
Tabellenverzeichnis	156
Abkürzungsverzeichnis	159
Danksagung	161
Lebenslauf	162

1. Einleitung

1.1. Das metastasierte kolorektale Karzinom

1.1.1. Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und Frauen in Deutschland. Für das Jahr 2002 schätzte das Robert-Koch-Institut (RKI) rund 70.000 Neuerkrankungen. Insgesamt 35.600 Männer und 35.800 Frauen wurden mit der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms konfrontiert [124, 142].

Karzinome des Kolons und des Rektums sind auch in der Krebstodesursachenstatistik an zweiter Stelle. In Deutschland sterben knapp 30.000 Menschen jährlich an den Folgen der Erkrankung [142]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit etwa 69 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen im Vergleich zu anderen malignen Neoplasien spät [124]. Weniger als 10 % der Patienten sind zum Diagnosezeitpunkt jünger als 50 Jahre [139].

Retrospektive Daten aus den Vereinigten Staaten haben gezeigt, dass 53 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom initial oder im weiteren Verlauf der Erkrankung ein metastasiertes Stadium aufweisen [123]. Dabei ist die Leber über die Vena portae das erste und anteilig mit etwa 50 % das häufigste Metastasierungsorgan des kolorektalen Karzinoms [53, 139]. Etwa 15 – 20 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lebermetastasen [3] und weitere 20 bis 30 % entwickeln Lebermetastasen bei fortschreitender Erkrankung, meist innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung [123]. Bei mehr als 25 % der Patienten stellt die Leber hingegen das einzige Manifestationsorgan für eine Metastasierung dar [109].

Für die Prognose der Patienten mit kolorektalem Karzinom ist das primäre Tumorstadium zum Zeitpunkt der Therapie entscheidend. Die folgende Grafik mit Daten aus dem Tumorregister München verdeutlicht diesen Zusammenhang anhand von Überlebenszeitkurven [158]:

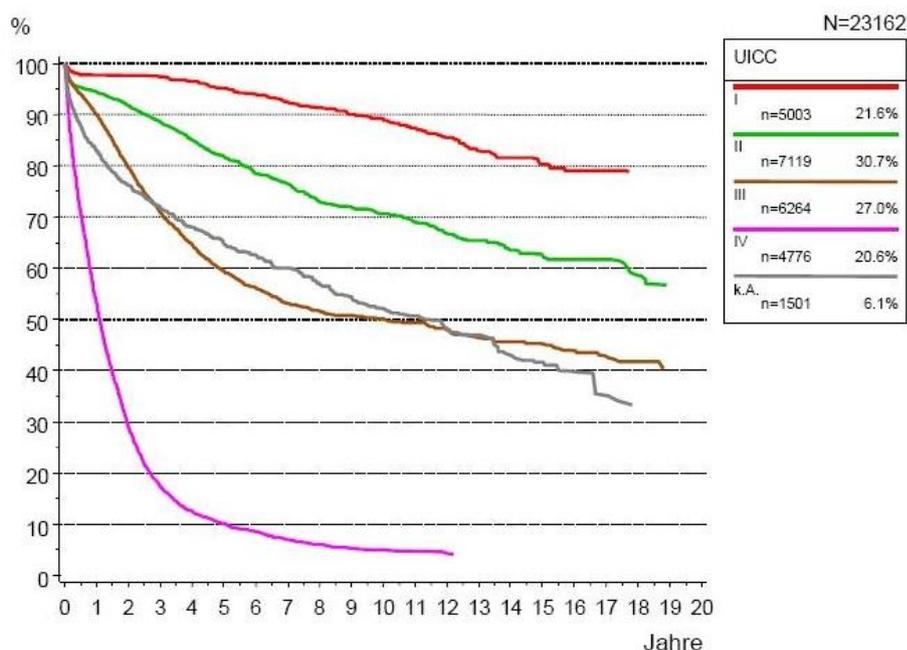


Abbildung 1: Relatives Überleben für das kolorektale Karzinom nach UICC-Stadium [158]

Abbildung 1 zeigt die relativen Überlebensdaten von Patienten aus dem Einzugsbereich des Tumorregisters München (1988 – 2006) in Abhängigkeit zum UICC-Stadium. Auffallend ist die im Vergleich rasch abfallende Überlebenskurve der UICC-Stadium IV Patienten. Bereits im ersten Jahr kommt es zu einem rapiden Abfall der Kurve und nach 5 Jahren liegt die Überlebensrate bei unter 10 %. Im Vergleich zu den Kurven der UICC-Stadien III oder II unterstreicht dies die veränderte Situation bei eingetretener Metastasierung und die Notwendigkeit von stadienangepassten Therapieprotokollen.

1.2. Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

1.2.1. Systemische Chemotherapie

Nachdem in der vorliegenden Arbeit und der dazugehörigen Studie ausschließlich Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (UICC Stadium IV) untersucht wurden, wird im folgenden Abschnitt ausschließlich auf Therapiekonzepte des metastasierten kolorektalen Karzinoms eingegangen.

Die Leitlinienkonferenz „kolorektales Karzinom 2008“ sieht eine chemotherapeutische Behandlungsindikation bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom [142]. Außerdem sollte auch in nicht kurativer Situation überprüft werden, ob sich nach Vorbehandlung und gegebenenfalls darauffolgender Metastasenoperation / -therapie ein kurativer Ansatz ergeben kann [142]. Alter ist in diesem Zusammenhang keine Kontraindikation zu einer systemischen Chemotherapie. Lediglich ein schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Performance Status < 60) oder Kontraindikationen zu verwendeten Substanzen stellen Ausnahmen einer ansonsten breiten Indikationsstellung dar [142].

Aktuell verwendete Therapieprotokolle beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Sowohl Irinotecan (Campto®, Pfizer Oncology) als auch Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi-Aventis) sind innerhalb von Kombinationsprotokollen einer Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) überlegen [34, 36, 134].

Nachdem beide Substanzen auch in der FIRE Studie eingesetzt wurden, wird an dieser Stelle auf eine weitere Erläuterung der Substanzen verzichtet und auf das Kapitel 1.3 verwiesen.

Innerhalb von Kombinationsprotokollen sind reine Bolus-5-FU Regime im Vergleich zu 5FU-Infusionsprotokollen hinsichtlich der Nebenwirkungen als toxischer zu bewerten [141]. Derzeit werden daher infusionale Protokolle über 46 h mit einer meist 400 mg/m² Bolus-Applikation kombiniert (z.B. FOLFOX-6, FOLFIRI) bevorzugt verwendet.

In der First-Line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms kommen derzeit folgende Chemotherapieschemata zum Einsatz:

Tabelle 1: Kombinationschemotherapie-Protokolle

Schema	Dosierung	Applikation	Wiederholung
FOLFIRI Tournigand et al. [156]	Folinsäure 400 mg/m ²	i.v. 120 min.	Tag 1 alle 2 Wochen
	5-FU 2400-3000 mg/m ²	i.v. 46 h	Tag 1 alle 2 Wochen
	5-FU 400 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1 alle 2 Wochen
	Irinotecan 180 mg/m ²	i.v. 30-90 min.	Tag 1 alle 2 Wochen
FOLFOX-6 Tournigand et al. [156]	Folinsäure 400 mg/m ²	i.v. 120 min.	Tag 1 alle 2 Wochen
	5-FU 2400-3000 mg/m ²	i.v. 46 h	Tag 1 alle 2 Wochen
	5-FU 400 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1 alle 2 Wochen
	Oxaliplatin 100 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1 alle 2 Wochen
CAPIRI Koopman et al. [79]	Capecitabin 1000 mg/m ²	p.o. auf 2 Dosen /d	Tag 1-14, Wdh Tag 21
	Irinotecan 250 mg/m ²	i.v.	Tag 1, Wdh Tag 21
CAPOX Porschen et al. [117]	Capecitabin 1000 mg/m ²	p.o. auf 2 Dosen /d	Tag 1-14, Wdh Tag 21
	Oxaliplatin 70 mg/m ²	i.v. 120 min	Tag 1 + 8, Wdh Tag 21
XELOX Cassidy et al. [25]	Capecitabin 1000 mg/m ²	p.o. auf 2 Dosen / d	Tag 1-14, Wdh Tag 21
	Oxaliplatin 130 mg/m ²	i.v. 120 min	Tag 1, Wdh Tag 21

Die in Tabelle 1 aufgeführten Kombinationsprotokolle sind zur Erstlinienbehandlung beim metastasierten kolorektalen Karzinom zugelassen. Bei Patienten mit nachgewiesenem KRAS-Wildtyp können die oben aufgeführten Kombinationsprotokolle seit Juli 2008 mit Cetuximab (Erbix®) ergänzt werden [95]. In der First-Line-Therapie ist im Rahmen einer Kombinationschemotherapie auch Bevacizumab (Avastin®) seit Februar 2008 zugelassen [125].

1.2.2. Die 60-Tagesmortalität in klinischen Therapiestudien

Die 60-Tagesmortalität ist neben den in einer Studie dokumentierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (auch: Serious Adverse Event, kurz: SAE) ein wichtiges Indiz für die Toxizität der verwendeten Chemotherapeutika und die Sicherheit des Therapieprotokolls. Sie gibt die genaue Anzahl der Patienten an, die innerhalb von 60 Tagen nach Randomisation oder Therapiebeginn verstorben sind. Nachdem der Zeitpunkt der Randomisation mit dem des Therapiebeginns zusammenfallen kann, aber nicht muss, wird die Zeitspanne der 60-Tagesmortalität in aktuellen Studienarbeiten unterschiedlich berechnet.

Meist dürfen laut Studienprotokoll zwischen Randomisation und Therapiebeginn bis zu 7 Tage liegen. Wird dann das Zeitintervall ab Randomisation berechnet, beinhaltet es unter Umständen einen bis zu 7 Tage und längeren Zeitraum, in dem noch keine Chemotherapie stattfindet. Dadurch verkleinert sich der Zeitraum, in dem schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen und toxische Effekte der Therapie auftreten können, die von Bedeutung für den weiteren Verlauf der Studie und andere Studien mit ähnlichem Protokoll und ähnlichen Substanzen sein können.

Wie bei einem SAE wird der Fall über einen Standard UAW-Bogen dem pharmazeutischen Unternehmen und der Studienzentrale gemeldet. Dabei werden Angaben zu den verwendeten Arzneimitteln, Symptomen, Diagnosen, Verlauf und eine abschließende Beurteilung über den Kausalzusammenhang bezüglich der eingesetzten Arzneimittel gemacht. Der Kausalzusammenhang kann wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich sein oder ein Zusammenhang mit dem verdächtigsten Arzneistoff kann ausgeschlossen werden.

Die Angabe der 60-Tagesmortalität in Studien zum kolorektalen Karzinom ist insgesamt uneinheitlich und tritt erst in Studienpublikationen ab etwa 2001 in Erscheinung. In vielen Studien wird die Zahl ohne Erläuterungen zur Berechnung angegeben. In fast allen älteren publizierten Arbeiten fehlt dabei eine Differenzierung zwischen krankheits- und therapieassoziierten Todesfällen.

1.3. Begründung der Studie und Auswahl der Substanzen

1.3.1. 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure

Die Kombination von 5-FU mit Folinsäure (Folinic Acid/FA oder Leucovorin/LV) gehört seit vielen Jahren zu den Chemotherapeutika der ersten Wahl beim metastasierten kolorektalen Karzinom [139, 141]. Durch die biochemische Modulation von 5-FU durch Folinsäure (siehe 2.1.4.2) konnte in einer Metaanalyse von 19 Studien mit 3300 Patienten eine Verdoppelung der Ansprechrate von 11% auf 21% erreicht werden. Auch das mediane Gesamtüberleben konnte von 10.5 auf 11.7 Monate signifikant ($p=0.004$) gesteigert werden [154]. In Kombination mit Zytostatika wie Irinotecan und Oxaliplatin wird eine reine Bolusapplikation von 5-FU/Folinsäure aufgrund höherer Toxizität nicht empfohlen [141].

Vergleiche zwischen täglichen Kurzinfusion 5FU/Folinsäure-Regimen mit Hochdosis 5-FU Dauerinfusion ($2.0-2.6 \text{ g/m}^2$ als 24h oder 48h Infusion wöchentlich oder alle 2 Wochen) in randomisierten Studien konnten die Überlegenheit der Hochdosis 5-FU/Folinsäure Therapie hinsichtlich Ansprechrate und medianer Überlebenszeit zeigen.

Vergleiche hierzu [11, 24, 54, 75, 85, 115].

Aktuell und gemäß den Leitlinien „kolorektales Karzinom 2008“ werden 14tägige 5-FU-Infusionsprotokolle (FOLFIRI / FOLFOX) den wöchentlichen (FUFIRI / FUFIX) aufgrund gleicher Wirksamkeit bei niedrigerer Folsäure-Dosis vorgezogen [141, 142].

In der vorliegenden Studie (Start: Juli 2000) wurde eine wöchentliche 5-FU/Folinsäure Kombination zusammen mit wöchentlicher Irinotecan-Applikation (FUFIRI) als Referenztherapie gewählt. Während in einem FOLFIRI Protokoll eine Chemotherapie alle 14 Tage durchgeführt wird, werden in einem FUFIRI Protokoll die Substanzen in wöchentlichem Abstand appliziert.

Ausführliche Wirkstoffprofile zu beiden oben genannten Substanzen folgen in Abschnitt 2.1.4. Wirkstoffprofile.

1.3.2. Irinotecan

Irinotecan (CPT-11) bietet über den Angriffspunkt an der Topoisomerase-I einen neuen Therapieansatz und zeigt dabei keine Kreuzresistenz mit anderen bislang beim kolorektalen Karzinom eingesetzten und verfügbaren Substanzen [114, 167]. Im folgenden Abschnitt werden publizierte Arbeiten zu Irinotecan in der Erst- und Zweitliniensituation und in verschiedenen Kombinationen aufgeführt:

Irinotecan bei 5-FU vorbehandelten Patienten in der Zweitlinientherapie

Zwei randomisierte Studien verglichen die Effektivität von Irinotecan nach Versagen einer Vortherapie mit 5-FU/Folinsäure:

Tabelle 2: Irinotecan nach Versagen einer Vortherapie mit 5-FU

Autor	Chemotherapie-protokoll	n=	Progressionsfreies Überleben (PFS)	1-Jahresüberleben	Gesamtüberleben (OS)
Cunningham et al. [29, 30]	Irinotecan	189	-	36.2%	9.2
	BSC	90	-	13.8 %	6.5
Rougier et al. [128]	Irinotecan	133	4.2	45 %	10.8
	FUFA	134	2.9	32 %	8.5

BSC = Best supportive Care / Bestmögliche Supportivtherapie

Cunningham et al. verglichen Irinotecan in der Monotherapie versus bestmöglicher Supportivtherapie (best supportive care) nach Versagen einer 5-FU Vortherapie bei 279 Patienten. In der Gruppe der Patienten mit Irinotecan-Monotherapie konnte eine 2,6-fach höhere 1-Jahresüberlebensrate erreicht werden (36.2% vs. 13.8%) ($p < 0.001$). Das mediane Gesamtüberleben konnte ebenfalls signifikant gesteigert werden (9.2 vs. 6.5 Monate; $p < 0.001$) [29, 30].

In einer Arbeit von Rougier et al. wurde eine Monotherapie versus infusionalen 5-FU (FUFA) nach Versagen einer Vortherapie mit 5-FU verglichen. Sowohl das progressionsfreie Überleben (PFS) (4.2 vs. 2.9 Monate; $p = 0.030$), als auch das 1-Jahresüberleben (45 % vs. 32 %) und das mediane Gesamtüberleben (OS) (10.8 vs. 8.5 Monate; $p = 0.035$) konnte durch Irinotecan signifikant gesteigert werden [128].

Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure als Erstlinientherapie

Mehrere Studien untersuchten Irinotecan in Kombination mit 5-FU/Folinsäure versus 5-FU/Folinsäure Therapie. Aus pharmakodynamischer Sicht besteht neben unterschiedlichen molekularen Mechanismen der zytotoxischen Aktivität von 5-FU, Folinsäure und Irinotecan auch eine synergistische zytotoxische Aktivität für beide Chemotherapeutika. Diese ist abhängig von Dosis und Zeitpunkt der Gabe [33, 96].

In der folgenden Tabelle sind die Arbeiten von Vanhoefer et al., Saltz et al., Douillard et al. und Köhne et al. aufgeführt:

Tabelle 3: Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure als Erstlinientherapie

Autor	Chemotherapie-protokoll	n=	Ansprechraten	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtüberleben (OS)
Vanhoefer et al. [161]	FUFIRI	26	64 %	-	-
Saltz et al. [134]	Irinotecan + 5-FU/LV (Mayo)	231	50 %	7.0	14.8
	5-FU/LV (Mayo)	226	28 %	4.3	12.6
	Irinotecan	226	29 %	4.2	12.0
Douillard et al. [36]	FUFIRI/FOLFIRI	198	34.8 %	*6.7	17.4
	FUFA	187	21.9 %	*4.4	14.1
Köhne et al. [78]	FUFIRI	214	62.2 %	8.5	20.1
	FUFA (AIO)	216	34.4 %	6.4	16.9

* TTP = Time to progression = Zeit bis zur Progression

In einer Arbeit von Vanhoefer et al. konnte mit einer wöchentlichen Gabe von Irinotecan 80 mg/m² und FU/FA 2600 mg/m² für 6 Wochen als First-Line Therapie eine Ansprechrate von 64% (95% CI, 45-83%) bei einer geringen Inzidenz schwerer Diarrhoen und Neutropenien nachgewiesen werden [161].

Saltz et al. verglichen eine Kombination von Irinotecan und Bolus 5-FU/LV nach Mayo-Protokoll mit einer Irinotecan-Monotherapie und der alleinigen Gabe von Bolus 5-FU/LV (Mayo-Protokoll). Mit der Kombination von Irinotecan mit Bolus 5-FU/Folinsäure konnte eine Ansprechrate von 50 % erreicht werden. Auf Bolus 5-FU/LV Regime (Mayo-Protokoll) und die Irinotecan-Monotherapie sprachen dagegen nur 28 bzw. 29% der Patienten an. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das mediane Gesamtüberleben (OS) konnten durch die Kombination von Irinotecan mit 5-FU/LV ebenfalls signifikant gesteigert werden [134].

Eine First-Line Therapie von Irinotecan plus Hochdosis FU/FA nach de Gramont oder AIO-Regime mit Hochdosis FUFA (5-FU/Folinsäure) allein wurde von Douillard et al. evaluiert [36]. Auch hier wurde in der intent-to treat Analyse unter der Kombinationstherapie eine signifikant (p<0.005) höhere Remissionsrate (34.8 %) als unter Hochdosis FUFA (21.9 %) erreicht. In der Studie von Douillard et al. konnte neben einer signifikant längeren Zeit bis zur Progression (TTP) (6.7 vs. 4.4 Monate (p< 0.001) auch ein signifikant längeres Überleben (17.4 vs. 14.1 Monate, p=0.031) erreicht werden [36].

Köhne et al. verglichen in einer Phase III Studie eine Therapie mit HDFU/FA nach AIO Protokoll mit einer Kombination von HD-FUFA und Irinotecan. Die Ansprechraten von 34.4 % mit HD-FUFA und 62.2 % in der Kombination mit Irinotecan unterschieden sich signifikant (p< 0.0001). Das progressionsfreie Überleben (PFS) konnte ebenfalls signifikant verlängert werden (8.5 vs. 6.4 Monate; p<0.001) während sich das mediane Gesamtüberleben nicht signifikant von 16.9 auf 20.1 Monate verlängerte (p=0.278) [78].

Insgesamt zeigt Irinotecan zusammen mit 5-FU/Folinsäure eine Kombinationstherapie hohe Ansprechraten, längeres progressionsfreies Überleben (PFS) und medianes Gesamtüberleben (OS) beim metastasierten kolorektalen Karzinom. Die Kombinationsbehandlung von Irinotecan und 5-FU/Folinsäure hat in den drei zuletzt genannten Studien ein besseres Ansprechen als Bolus oder Hochdosis 5-FU/Folinsäure zeigen können.

Eine Irinotecan Monotherapie ist einer Kombinationstherapie mit 5-FU/Folinsäure in der Erstliniensituation unterlegen. Jedoch zeigt eine Monotherapie auch bei 5-FU ± Leucovorin (LV) vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinomen gute Effektivität.

Die Kombination von Irinotecan und 5-FU/Folinsäure als FUFIRI Protokoll bildet aufgrund der oben zusammengefassten Studienergebnissen den Referenztherapiearm in der FIRE-Studie. Dabei wird Irinotecan in einer Dosierung von wöchentlich 80 mg/m² verwendet. Folinsäure wird wöchentlich als 120 min Infusion in einer Dosierung von 500 mg/m² appliziert. 5-FU in einer Dosierung von 2000 mg/m² als 24h-Infusion wird ebenfalls wöchentlich verabreicht. Das Therapieprotokoll ist zusätzlich als Tabelle in Abschnitt 2.1.1.5 dargestellt und dem experimentellen Arm gegenübergestellt.

Ein ausführliches Wirkstoffprofil zu Irinotecan folgt in Abschnitt 2.1.4 Wirkstoffprofile.

1.3.3. Oxaliplatin

Oxaliplatin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Platinderivate und seit 1999 in Deutschland zur First-Line Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen.

Die Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin

Eine Möglichkeit, die Wirksamkeit einer zytostatischen Therapie zu steigern, liegt in der Kombination mehrerer aktiver Substanzen zusammen in einem Protokollschema. Eine Arbeit von Zeghari-Squalli konnte eine synergistische Aktivität von Oxaliplatin und dem aktiven Irinotecan-Metaboliten SN 38 in vitro zeigen [169]. SN 38 verzögert die Rückbildung von Oxaliplatin-induzierten DNA-Interstrang-Quervernetzungen. Im Gegenzug führt Oxaliplatin zu einer 3,3 fachen Erhöhung der SN 38 induzierten Hemmung der DNA-Elongation. Mit der Kombination beider Substanzen in vivo konnte zusätzlich eine 2-fach erhöhte Tumorwachstumsreduktion im Vergleich zu Oxaliplatin als Monotherapie erreichen. Vergleiche hierzu [169].

Aufgrund unterschiedlicher Metabolisierung und Exkretionswege zeigten pharmakokinetische Untersuchungen keinen Hinweis für eine pharmakodynamische Interaktion beider Medikamente [88, 169]. Cvitkovic et al. konnte außerdem keine Steigerung der Irinotecan assoziierten Toxizität durch Oxaliplatin nachweisen [32].

Im folgenden Abschnitt werden publizierte Arbeiten zur Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (IROX) in der Erst- und Zweitliniensituation und in verschiedenen Kombinationen aufgeführt:

Irinotecan und Oxaliplatin (IROX) als Zweitlinientherapie

In der folgenden Tabelle sind Phase I und II Studien zur Zweitlinientherapie mit IROX-Kombinationen nach Versagen von 5-FU-basierten Vortherapien aufgelistet:

Tabelle 4: Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (IROX) als Zweitlinientherapie

Autor	Chemotherapie-protokoll	n=	Ansprechraten	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtüberleben (OS)
Wasserman et al. [164]	Irinotecan 150-250 mg/m ² + Oxaliplatin 85 – 110 mg/m ²	24	29 % (PR) (+ 38 % SD)	*7.4	15.8
Scheithauer et al. [140]	Irinotecan 80 mg/m ² + Oxaliplatin 85mg/m ² (IROX)	36	42 % (CR+PR) (+ 36 % SD)	*7.5	-
Goldwasser et al. [51, 52]	Irinotecan 100-200mg/m ² + Oxaliplatin 85mg/m ²	11	64 %	-	-
Kemeny et al. [71]	IROX	49	26 %	-	10.5
Becouarn et al. [17]	Irinotecan 200mg/m ² + Oxaliplatin 85mg/m ²	30	23 %	8.5	12.3
Bajetta et al. [14]	IROX	45	49 %	8.0	15.0
Haller et al. [61]	IROX	317	22 %	-	13.4
	Irinotecan	310	7 %	-	11.1

* TTP = Time to progression = Zeit bis zur Progression

Wasserman et al. berichten in zwei Phase I Studien mit 5-FU-refraktären Patienten über eine partielles Ansprechen bei 29 % und eine stabile Erkrankung bei 38 % der Patienten. Dabei wurden Oxaliplatin Dosierungen von 85 bis 110 mg/m² und Irinotecan Dosierungen von 150 bis 250 mg/m² verwendet. Die Zeit bis zur Tumorprogression betrug 7.4 Monate und das mediane Gesamtüberleben (OS) 15.8 Monate [164].

Scheithauer et al. erreichten mit Irinotecan-Oxaliplatin Kombination (IROX) in einer Zweitlinien-Phase II Studie mit 36 Patienten eine Ansprechrate von 42 % und zusätzlich eine stabile Erkrankung bei 36 % [140].

In einer Phase I Studie von Goldwasser et al. mit 11 Patienten mit kolorektalem Karzinom und 5-FU Vorbehandlung wurde bei 6 Patienten (entsprechend 54 %) ein Ansprechen auf eine Kombination von 85 mg/m² Oxaliplatin und 100 bis 200 mg/m² Irinotecan beobachtet [51, 52].

Kemeny et al. konnten in einer Phase II Studie bei 49 5-FU vorbehandelten Patienten mit einer IROX-Kombination eine Ansprechrate von 26 % und ein medianes Gesamtüberleben von 10.5 Monaten zeigen [71].

In einer französischen Multicenter-Studie von Becouarn et al. konnte bei 30 Fluorouracil-resistenten Patienten mit einem IROX-Regime eine Ansprechrate von 23 % (CR+PR) und ein PFS von 8.5 Monaten und einem OS von 12.3 Monaten erreicht werden [17].

Bajetta et al. erreichten bei 45 Patienten in der Zweitlinientherapie nach 5-FU-Versagen eine Ansprechrate von 49 %, ein PFS von 8.0 und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 15.0 Monaten [14].

In einer 2008 publizierten Studie von Haller et al. wurde die Zweitlinientherapie von IROX versus Irinotecan-Monotherapie verglichen. Unter IROX konnte sowohl eine höhere Ansprechrate (22 % vs. 7 %, p<0.001) als auch ein signifikant längeres Gesamtüberleben (OS) (13.8 vs. 11.1 Monate, p=0.007) erreicht werden [61].

Zusammenfassend haben verschiedene Autoren mit einer Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer 5-FU-basierten Vortherapie Ansprechraten von 22 bis 64 % und mediane Gesamtüberlebenszeiten von 10.0 bis 15.8 Monaten zeigen können.

Irinotecan und Oxaliplatin (IROX) als Erstlinientherapie

In der folgenden Tabelle sind zwei Studien zur Erstlinientherapie mit IROX-Kombinationen aufgelistet:

Tabelle 5: Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (IROX) als Erstlinientherapie

Autor	Chemotherapie-protokoll	n=	Ansprechraten	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Gesamtüberleben (OS)
Goldberg et al. [49]	IROX q3W	264	35 %	6.5	17.4
	FOLFOX	267	45 %	8.7	19.5
	IFL	264	31 %	6.9	15.0
*Ashley et al. [13]	IROX q3W	383	36.4 %	6.7	17.3
	FOLFOX	386	47.2 %	9.2	19.5
Becouarn et al. [18]	IROX q2w	40	52.2 %	8.4	19.0
	5-FU/LV + Oxaliplatin oder Irinotecan	40	55.0 %	8.1	20.4

* = Aktualisierte Daten von Goldberg et al. [49]

Goldberg et al. konnten in einer 2004 publizierten Studie mit einem dreiwöchentlich applizierten IROX-Regime eine Ansprechrate von 35 %, ein PFS von 6.5 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 17.4 Monaten erreichen. In den Vergleichsarmen der Studie war das FOLFOX-Protokoll mit einem Ansprechen in 45 %, einem PFS von 8.7 Monaten und einem OS von 19.5 Monaten sowohl dem IFL- als auch dem IROX-Arm überlegen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung der FIRE-Studie (1999) lagen zu dieser Studie bereits vorläufige Ergebnisse bzw. Ergebnisse aus Zwischenauswertungen in Abstract-Form und in Form von Kongresspräsentationen vor. In 2007 wurden von Ashley et al. aktualisierte Daten zur Studie von Goldberg et al. in „Cancer“ publiziert. Auch bei den höheren Patientenzahlen von 383 vs. 386 bleibt die signifikante Überlegenheit des FOLFOX-Regimes hinsichtlich Ansprechrate, PFS und OS bestehen [13].

In einer 2007 publizierten Arbeit von Becouarn et al. konnte mit einem zweiwöchentlich applizierten IROX-Protokoll eine Ansprechrate von 52.5 %, einem PFS von 8.4 und ein OS von 19.0 Monaten erreicht werden. Im Studienarm mit einer Kombination von 5-FU/LV und Oxaliplatin oder Irinotecan wurde ein etwa vergleichbares Ansprechen (55.0%), PFS (8.1 Monate) und OS (20.4 Monate) gefunden. Diese Publikation lag zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht vor und wird hier als Ergänzung zu den Ergebnissen von Goldberg et al. und den Daten in der Zweitlinientherapie aufgeführt.

Insgesamt scheinen die Ergebnisse oben aufgeführter klinischer Studien die in-vitro gewonnenen Hinweise von Zeghari-Squalli et al. auf eine synergistische Interaktion der beiden Medikamente zu bestätigen. Die Ansprechraten einer IROX-Kombination liegen in der First-Line-Therapiesituation zwischen 30 und 50 %. PFS und OS liegen zwischen 6 und 8 Monaten bzw. 17 und 19 Monaten.

Um den Stellenwert dieses Therapieansatzes weiter in einer Phase III Studie zu überprüfen, wird im experimentellen Arm der FIRE Studie die Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin als modifiziertes IROX-Protokoll (im Folgenden mIROX abgekürzt) eingesetzt. Dabei soll durch eine 14-tägige Applikation von 85 mg/m² Oxaliplatin die Neurotoxizität der Substanz vermindert werden. Irinotecan wird analog zur Referenztherapie wöchentlich mit einer Dosierung von 80 mg/m² appliziert. Das Therapieprotokoll ist zusätzlich als Tabelle in Abschnitt 2.1.1.5 dargestellt und der Referenztherapie gegenübergestellt.

Ein ausführliches Wirkstoffprofil zu Oxaliplatin folgt in Abschnitt 2.1.4 Wirkstoffprofile.

1.3.4. Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Primärtherapie metastasierter kolorektaler Karzinome mit Tumorprogression während oder nach Primärtherapie mit 5-FU Regimen war zum Zeitpunkt der Studienplanung ein nicht befriedigend gelöstes Problem. Daher erschien es sinnvoll, die Erstlinientherapie mit Irinotecan und Hochdosis 5-FU/Folinsäure bzw. mit einer Kombination von Oxaliplatin als Erstlinientherapieoption in einer Phase III Studie zu untersuchen. Aus bereits durchgeführten Phase-I und -II Studien waren hierzu akzeptable Toxizitätsdaten gemeldet worden. Alle in der Studie eingesetzten Medikamente sind für die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen. Das Studiendesign beinhaltet zwei Zwischenauswertungen, die im Falle einer signifikant höheren Toxizität oder Unterlegenheit des experimentellen Studienarms zum Studienabbruch führen.

1.3.5. Zweitlinientherapie

Nach kompletter Gabe des ersten Zyklus und Krankheitsprogression (sog. frühe Progression) oder Progression während der weiteren Zyklen oder Progression nach vorangegangenem Therapieansprechen ist ein Wechsel zum jeweils gegenübergestellten Behandlungsarm (sog. Crossover, siehe Abbildung 9) vorgesehen und vice versa. Ein anderes Therapieschema mit anderen Substanzen ist nach Progress ebenfalls möglich, sollte jedoch in den Nachbeobachtungsbögen dokumentiert werden.

1.4. Spezifische Therapie kolorektaler Lebermetastasen

1.4.1. Lebermetastasenresektion

Wie bereits beschrieben, ist die Leber der häufigste Manifestationsort für kolorektale Metastasen. Für Patienten mit primär resektabler hepatischer Metastasierung bietet die chirurgische Resektion daher eine potentielle Chance zur Heilung. Jedoch ist dies initial nur in 15-20 % der Fälle möglich [123]. Durch verbesserte neoadjuvante Therapieprotokolle sowie innovative Operationsstrategien kann eine sekundäre Lebermetastasenoperation auch für primär nicht resektablen Patienten eine Therapieoption darstellen. Neoadjuvantes „Downsizing“ bzw. „Tumorshrinking“, d.h. einer Chemotherapie induzierten Verkleinerung der Metastasengröße mittels 5-FU/Folinsäure, Irinotecan und/oder Oxaliplatin basierter Therapieregime bildet hierfür die Basis zum Erreichen einer resektablen Situation [4, 5, 43, 53, 123, 160].

1.4.1.1. Operative Strategien bei kolorektalen Lebermetastasen

Die operativen Techniken zur Entfernung kolorektaler Lebermetastasen umfassen das gesamte Spektrum der Leberchirurgie. Diese reichen von Leberteileresektionen (Hemihepatektomie rechts / links) über Lappen- und Segmentresektionen bis hin zu atypischen Metastasenresektionen [86].

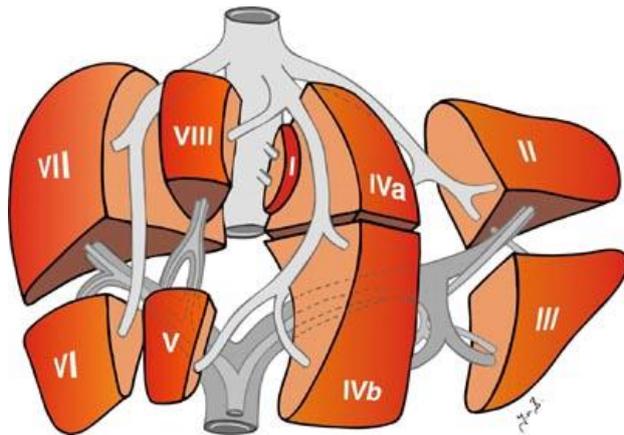


Abbildung 2: Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud [19]

Zur besseren Übersicht der in Tabelle 7 aufgeführten Operationen zeigt Abbildung 2 die anatomische Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud. In der folgenden Tabelle 6 sind die Leberlappen (rechts und links) nochmals in ihre Segmente und deren anatomische Lage aufgelistet.

Tabelle 6: Segmenteinteilung und –bezeichnung der Leber nach Couinaud

Rechter Leberlappen:		Linker Leberlappen:	
Segment V	kaudaler Teil des Segmentum anterius	Segment I	Lobus caudatus
Segment VI	kaudaler Teil des Segmentum posterius	Segment II	kranialer Teil des Segmentum laterale
Segment VII	kranialer Teil des Segmentum posterius	Segment III	kaudaler Teil des Segmentum laterale
Segment VIII	kranialer Teil des Segmentum anterius	Segment IV	Lobus quadratus
		Segment IVa	kranialer Teil
		Segment IVb	kaudaler Teil

Die Terminologie der Leberresektionen und die Bestandteile der jeweiligen Resektionsoperationen sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tabelle 7: Terminologie und Vorgehen bei Leberresektion; modifiziert und übersetzt nach [16, 86]

Leberresektat	Operation
Segmentresektion	
Einzelsegment	Segmentektomie + Nr. des Segmentes (z. B. Segmentektomie III)
Resektion zweier angrenzender Segmente	Bisegmentektomie + Nr. der Segmente (z. B. Bi-Segmentektomie V,VIII)
Resektion multipler Segmente	Segmentektomie + Nr. der Segmente (z. B. Segmentektomie IV,V und VI)
Resektion von 1/4 des Lebervolumens	
Links laterale Segmente	Links laterale Segmentektomie
Hemihepatektomie	
Rechte Leberhälfte	Hemihepatektomie rechts (Segmente V, VI, VII, VIII) (± Segment I, das dann als Rechts-Hemihepatektomie mit Segment I bezeichnet wird)
Linke Leberhälfte	Hemihepatektomie links (Segmente II, III, IV)
Resektion von 3/4 des Lebervolumens	
Rechte Leberhälfte + linker medialer Sektor	Trisegmentektomie rechts (Segmente IV, V, VI, VII, VIII, ± I) (alternativ Hemihepatektomie rechts + links mediale Sektorenresektion)
Linke Leberhälfte + rechter anteriorer Sektor	Trisegmentektomie links (Segmente II, III, IV, V, VIII, ± I) (alternativ Hemihepatektomie links + rechts anterior Sektorenresektion)

Limitierend bei großen Metastasen und Resektionen ist das Volumen des verbleibenden Leberrestgewebes. Dieses sollte zur Vermeidung postoperativer Komplikationen nicht weniger als 25 bis 30 % des Lebergesamt volumens betragen. Für Patienten mit Zirrhose oder mit chemotherapie-induzierter steatosis hepatitis (sog. CASH = chemotherapy associated steatohepatitis) nach Irinotecan- oder Oxaliplatintherapie wird sogar ein Leberrestvolumen von bis zu 40 % gefordert [72, 123].

Ist eine primäre Resektion aufgrund zu geringer Leberrestgröße nicht möglich, kann durch innovative präoperative Verfahren wie Pfortader-Embolisation (Portalvenöse Embolisation) und –Ligatur des zum Tumor führenden Asts der Vena portae versucht werden, eine kompensatorische Hypertrophie in verbleibenden Lebersegmenten zu induzieren [72, 113]. Idealerweise kommt es dadurch zu einer Atrophie der embolisierten tumortragenden Segmente, welche dann operativ entfernt werden können. Durch diese Technik kann aber auch eine Volumenzunahme der Metastasen induziert werden, wobei Metastasen dann sogar schneller wachsen, als das normale Leberparenchym [38]. Auch aus diesem Grund ist dieses Verfahren umstritten und kann daher nicht uneingeschränkt empfohlen werden [16].

Eine weitere Strategie zur Lebermetastasenentfernung bei primär irresektabler Situation ist die zweizeitige Resektion (sog. two-stage hepatectomy). Durch Resektion eines großen Anteils der Metastasen wird im verbleibenden Lebergewebe eine Hypertrophie induziert. Gleichzeitige Chemotherapie verhindert ein weiteres Metastasenwachstum der kleineren Leberherde. Ist ein

ausreichendes Volumen an Leberrestgewebe gewährleistet, werden die restlichen Metastasen reseziert. Vergleiche hierzu [6, 53].

1.4.1.1.1. Resektabilität / Kontraindikationen zur OP

Aus der Sicht des Chirurgen ist eine Operation nicht möglich bei:

- Nicht resektablen extrahepatische Tumoren
- extensivem Befall der Leber (Befall von >6 Lebersegmenten, Befall von >70% des Leberparenchyms oder Befall aller 3 Lebervenen)
- Leberinsuffizienz oder Leberzirrhose (Child B und C)
- Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen (Allgemeine Inoperabilität)
- Patienten, die einen chirurgischen Eingriff ablehnen

Vergleiche hierzu [123].

Eine primäre Resektion ist nach Expertenempfehlung nicht indiziert bei mehr als 4 Metastasen [118]. In diesen Fällen ist eine neoadjuvante Therapie vorzuschalten. Zusätzlich definiert die Arbeitsgruppe um Golling et al. ein erwartetes Verbleiben von Tumorgewebe nach Verwendung aller derzeit verfügbaren Verfahren als ein Kriterium für Irresektabilität [53].

Demgegenüber fordern Adam et al. eine Leberresektion bei allen Patienten bei denen potentiell eine R0-Resektion durchgeführt werden kann, ohne weitere Berücksichtigung prognostischer Faktoren, wie zum Beispiel extrahepatischer Metastasierung [4].

Pulmonale Metastasen stellen mittlerweile nach Meinung mehrerer Autoren keine Kontraindikation zu einer Lebermetastasenresektion dar [4, 122]. Überlebenszeiten von Patienten mit sequentieller Resektion beider Tumormetastasen-Manifestationen sind vergleichbar mit isoliertem Leber- oder Lungenbefall [122].

1.4.1.1.2. Anforderungen und Ziele einer chirurgischen Lebermetastasenresektion

Intraoperativ sollte zum Ausschluss extrahepatischer Tumormanifestationen und Peritonealkarzinose das gesamte Abdomen inspiziert und ein intraoperativer Ultraschall (IOUS = intraoperative ultrasound) der Leber durchgeführt werden [16, 86]. In bis zu 25 % ergibt sich dadurch intraoperativ eine Befundänderung im Vergleich zur präoperativen Computertomographie [87].

Ziel der Metastasenresektion sollte immer eine R0-Resektion, d.h. die vollständige und histologisch gesicherte Entfernung der Metastase im tumorfreien Gewebe sein. Hierfür existiert ein breiter Konsens und eine klare Empfehlung in den Leitlinien [4, 53, 123, 137, 141, 142, 160, 163].

Wie weit der Tumor im Gesunden reseziert werden sollte, ist dagegen noch umstritten. Die Arbeiten von Pawlik et al. konnten zeigen, dass der Resektionsabstand, d.h. der Abstand zwischen Metastase und mit entferntem gesunden Lebergewebe keinen Einfluss auf das Überleben, das Rezidivrisiko und den Ort des Rezidivs hat, solange der Tumor vollständig (R0) entfernt wurde [107, 108].

Ein tumorfreier Resektionsrand hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu mikroskopisch (R1) und makroskopisch (R2) unvollständigen Resektionen [45]. In beiden Fällen muss davon ausgegangen werden, dass der Tumor weiterhin Aktivität besitzt.

Bei einer Lebermetastasenresektion sollte zusätzlich versucht werden, mit bildgebenden Verfahren nicht mehr nachweisbare vorbestehende Metastasen ebenfalls mit zu entfernen. In histopathologischen Untersuchungen von Adam et al. war nur in 6 % der Patienten eine komplette Tumornekrose nachweisbar. Daraus folgerten die Autoren, dass es sich trotz Ansprechen auf Chemotherapie in 94 % noch um aktiven Tumor handelte [4]. Unter anderem auf Grund dieser Ergebnisse und Hinweise gibt es Bestrebungen, das histopathologische Ansprechen als möglichen Endpunkt zukünftiger Studien zu definieren [7, 20].

1.4.1.1.3. Prognose Scores / Fong Score

Fong et al. haben in einer großen retrospektiven Studie zur Lebermetastasenresektion mit 1001 Fällen aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York City einen mittlerweile international anerkannten Prognose Score entwickelt [45]. Dieser basiert auf präoperativ einfach zu erfassenden klinischen und laborchemischen Kriterien:

- nodal positiver Primärtumor
- Krankheitsfreies Intervall < 12 Monate zwischen Erstdiagnose und Metastasierung
- Metastasengröße > 5 cm
- Anzahl der Metastasen > 1
- CEA Wert präoperativ > 200 ng/dl

So zeigte sich in der retrospektiven Analyse, dass ein nodal-positiver Primärtumor ($p=0.02$), ein krankheitsfreies Intervall unter 12 Monate zwischen Erstdiagnose und Metastasierung ($p=0.03$), eine Metastasengröße von über 5 cm ($p=0.01$) und –Anzahl von mehr als einer hepatischen Metastase ($p=0.0004$) sowie ein präoperativer CEA Wert über 200 ng/dl mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert waren [45]. Für jedes der fünf oben aufgeführten präoperativen Kriterien wird ein Punkt vergeben. Patienten mit bis zu zwei Punkten hatten in der retrospektiven Analyse eine günstige Prognose. Für Patienten mit drei, vier oder fünf Punkten raten die Autoren eine adjuvante Therapie innerhalb von klinischen Studien. Der sog. Fong-Score wies insgesamt eine signifikante ($p<0.0001$) Vorhersagbarkeit für das Gesamtüberleben auf.

In der Analyse von Fong et al. waren außerdem ein tumorpositiver Resektionsrand ($p=0.004$) und das Vorhandensein einer extrahepatischen Tumormanifestation ($p=0.003$) signifikante negative Prädiktoren für das 5-Jahresüberleben [45].

Nachfolgende Tabelle verdeutlicht den Zusammenhang zwischen dem Fong-Score und dem 5-Jahresüberleben:

Tabelle 8: Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen [45]

Fong-Score	5-Jahresüberleben
0	57 %
1	57 %
2	47 %
3	16 %
4	8 %
5	0 %

1.4.1.1.4. Operationsrisiken und -ergebnisse

Durch Fortschritte in Anästhesie, Chirurgie und verbesserter präoperativer Bildgebung gelten Lebermetastasenresektionen als sicher durchzuführende Operationen [87]. In spezialisierten leberchirurgischen Zentren liegt die Mortalität zwischen 0 und 2 % [4]. Die Mortalität steigt dabei in Abhängigkeit der Anzahl resezierter Segmente. Jedoch wird auch bei großen Leberresektionen die operative Mortalität unter 5 % beziffert [87]. Leberversagen zählt dabei neben Galleleck und damit assoziierten perihepatischen Abszessen zu den häufigsten Komplikationen [4, 72, 144].

In aktuell publizierten Phase III Studien ohne Patientenselektion werden Resektionsraten zwischen 2 % und 22 % (siehe 4.4.4) erreicht. In Studien mit selektionierten Patienten, d.h. mit primär resektablen Lebermetastasen werden Raten über 80 % erreicht [101]. Die großen Unterschiede entstehen zum einen durch unterschiedlich hohe Fallzahlen, die Fortschritte und das zunehmende Interesse der internistischen und chirurgischen Onkologie auf dem Gebiet der Lebermetastasenresektion seit etwa 2004.

Aktuell können nach chirurgischer Resektion 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 25 und 40 % erreicht werden [44, 45, 68, 100]. Im Vergleich hierzu liegt das 5-Jahres-Überleben für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ohne chirurgische Resektion oder lokal ablativem Intervention zwischen 0 und 3 % [47].

Zusammenhang Response und Resektionsraten

Folprecht et al. haben in einer 2005 in den Annals of Oncology publizierten Arbeit einen signifikanten Zusammenhang zwischen objektivem Ansprechen auf Chemotherapie und den in den Studien erreichten Lebermetastasen-Resektionsraten zeigen können [43]. Abbildung 3 zeigt diesen Zusammenhang in einer graphischen Darstellung:

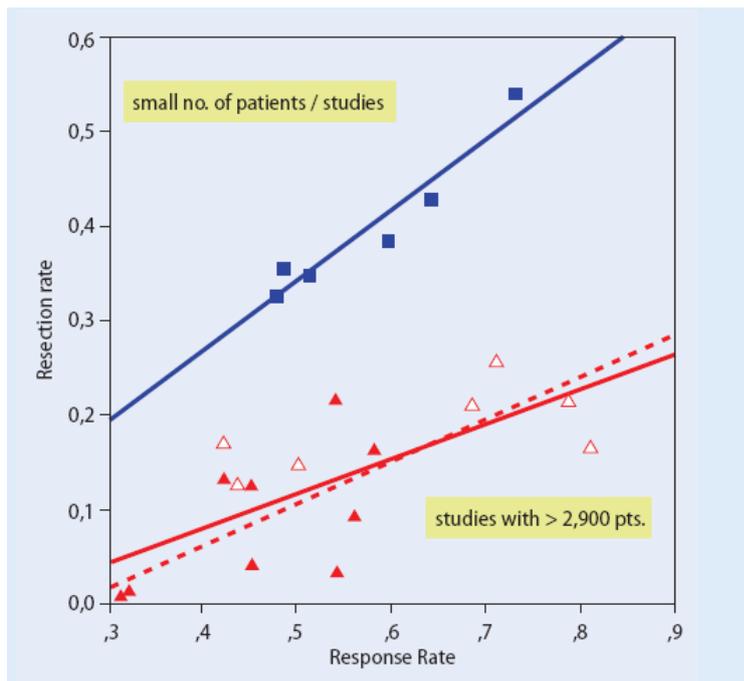


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen objektivem Ansprechen auf Chemotherapie und Lebermetastasen-Resektionsraten; aus [123] mit freundlicher Genehmigung.

Für die graphische Aufarbeitung wurden die Patienten in zwei unterschiedlichen Gruppen analysiert:

Eine Gruppe bildeten Patienten ohne extrahepatische Tumormanifestation (selektionierte Patienten, blaue Quadrate). Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ohne vorangegangene Selektion sind in der Abbildung als rote Dreiecke dargestellt. Initial als resezierbar eingestufte Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Phase III Studien sind zusätzlich als ausgefüllte Dreiecke gekennzeichnet.

Nichtselektionierte Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom sind als nicht-ausgefüllte rote Dreiecke dargestellt. Durch die größere Heterogenität ist in diesen Studien die Korrelation weniger stark ausgeprägt ($r=0.74$, $p<0.01$). Dies wird als rote durchgezogene Linie illustriert.

In randomisierten Phase III Studien mit nicht-selektierten Patienten reichten die Ansprechraten von 31 – 58 % und die Resektionsraten von 0,8 – 22 %. ($p= 0.024$) (gestrichelte Linie). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Ansprechen auf Chemotherapie und R0-Resektionen konnte dabei aber nicht hergestellt werden ($p= 0,43$).

Studien mit selektierten Patienten (blaue Quadrate) erreichten unter Therapie mit modernen Protokollen (FOLFOX, Irinotecan + FUFA, FOLFIRINOX) Ansprechraten von 48 – 73 %. Resektionsraten reichten von 29 – 43 % für R0-Resektionen und 33 – 54 % für R0- und R1-Resektionen (blaue durchgezogene Linie). Die statistische Analyse ergab dabei einen signifikanten Zusammenhang ($p= 0.002$) zwischen Ansprechen und Resektionsrate, jedoch analog zu nicht-selektierten Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zu R0-Resektionen. Den durch klinische Überlegungen naheliegenden Zusammenhang von Ansprechraten auf die Chemotherapie und der Leberresektionsrate konnten Folprecht et al. erstmals in einem Review anhand publizierter Daten zeigen. Vergleiche hierzu [43].

1.4.1.1.5. Vorgehen bei hepatischem Rezidiv bei Lebermetastasierung

Zwei Drittel der Patienten rezidivieren innerhalb der ersten zwei Jahre nach Lebermetastasenoperation [86]. Die Leber ist dabei das häufigste Organ eines Tumorrezidivs [4]. Bei einem Drittel der Patienten bleibt dabei der Progress auf die Leber beschränkt [73]. Für eine kleine Anzahl an Patienten ist dadurch eine erneute Operation der Lebermetastasen (sog. repeat liver resection) eine mögliche Therapieoption. Operationstechnisch gesehen ist ein wiederholter Eingriff schwieriger und korreliert mit einer etwas erhöhten Rate an Komplikationen: Mortalitätsraten variieren zwischen 0 und 5 % [86, 168]. Jedoch ist diese Patientengruppe den Patienten mit einer einzigen Leberresektion hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens gleichwertig [4, 86].

In einer retrospektiven Analyse von Adam et al. lag die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit einer Operation bei 36 % und nach einer zweiten Lebermetastasenresektion bei 28 % [4]. Bei 60 Patienten wurde sogar eine Dritt-OP durchgeführt und es konnten 5-Jahresüberlebensraten von 32 % erreicht werden. Bei Patienten mit Leberrezidiv nach Zweit-OP und ohne weitere chirurgische Intervention überlebten dagegen nur 5 % länger als 3 Jahre [3, 4]. Patienten mit unvollständiger Dritt-OP erreichten 2-Jahresüberlebensraten von 15 % [4].

Analog zur primären Operation kolorektaler Lebermetastasen ist eine R0-Resektion auch bei einer zweiten Metastasenresektion der wichtigste prognostische Faktor für ein Langzeitüberleben [4, 86].

1.4.2. Lokal ablativ Verfahren

Neben der operativen Entfernung gibt es weitere Möglichkeiten zur Behandlung von Lebermetastasen. Unter lokal ablativen Verfahren werden interstitielle Thermoablationsverfahren wie laserinduzierte Thermoablation (LITT) oder Radiofrequenzablation (RFA) zusammengefasst. Das Verfahren der Radiofrequenzablation soll aufgrund der Relevanz für die FIRE-Studie im Folgenden kurz erläutert werden:

1.4.2.1. Radiofrequenzablation – RFA

Anfang der 90er Jahre wurden die ersten perkutanen Radiofrequenzsysteme zur Induktion von hepatischen Koagulationsnekrosen entwickelt. Die RFA stellt heute die am häufigsten eingesetzte thermobasierte Methode dar. Zur Tumorthherapie wird eine nadelähnliche Elektrode im Tumor unter CT oder MRT-Kontrolle platziert und über Hochfrequenzenergien von 375 bis 480 kHz Wärme erzeugt. Durch Schmelzprozesse werden Zellmembranen zerstört, Proteine denaturiert und durch die Entstehung einer Koagulationsnekrose Zellen irreversibel geschädigt.

Vergleiche hierzu [109].

Neuere Erkenntnisse weisen außerdem auf eine weitere Wirkung thermobasierter Verfahren hin. Dendritische Zellen werden durch die thermoinduzierte lokale Koagulationsnekrose aktiviert, Tumorantigene vermehrt präsentiert und dadurch T-Zellen gegen Tumorantigene gebildet. T-Zellen könnten im weiteren Verlauf Tumorzellen erkennen und zerstören oder die Induktion tumorspezifischer Antikörper bewirken und so zum Therapieerfolg beitragen.

Vergleiche hierzu [109, 145, 148].

Indikationen und Limitationen der RFA

Bei multifokaler Metastasierung beträgt der maximale Metastasendurchmesser 3,5 cm. Die Tumorzahl ist bei für die RFA intendierter kompletter „R0-Ablation“ nicht limitiert.

Eine RF-Ablation bei unifokalem Befall ist bis zu einem maximalen Durchmesser von 5 cm durch mehrfache Sondenreposition möglich. Zusätzlich sind suffiziente Blutgerinnungswerte (Quick >50 %, Thrombozyten >60.000/ μ l) und eine Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung über alle Therapiemöglichkeiten Voraussetzung für die Therapie.

Bei systemischem Tumorprogress besteht keine Indikation zur alleinigen RF-Ablation der Leber. Extrahepatische Tumormanifestationen ohne Wachstumstendenz oder mit der Möglichkeit zur Therapie (z.B. Knochen- oder Lungenmetastasen) stellen dabei keine absolute Kontraindikation für eine RFA dar.

Nach: Leitlinien der Interessengemeinschaft für Radiofrequenzablation (IGRA) aus [109].

1.5. Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms anhand der Phase III Studie „Irinotecan plus Oxaliplatin versus Irinotecan plus hochdosierte wöchentliche 24-Stunden Infusion von 5-Fluorouracil plus Folinsäure (Fluorouracil Folinsäure IRinotecan Eloxatin)“. Dabei stellt der Therapiearm mit Irinotecan und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FUFIRI) die etablierte Standardtherapie dar, während die Kombination von Irinotecan plus Oxaliplatin (mIROX) als experimenteller Therapiearm untersucht wird.

Der primäre Studienendpunkt (konfirmatorische Analyse) ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weiterhin werden innerhalb einer explorativen Analyse der sekundären Studienendpunkte das Ansprechen auf die Therapie (ORR), die mediane Remissionsdauer (RD) und das mediane Gesamtüberleben (OS) ausgewertet und graphisch als Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier dargestellt.

Neben der Effektivität werden im Rahmen weiterer explorativer Analysen auch Aspekte der Toxizität der Therapie berücksichtigt. Hierzu werden neben häufig auftretenden Nebenwirkungen auch seltenere, schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (SAE) erfasst und nach Therapiearm getrennt ausgewertet. Die genaue Untersuchung und Klassifikation der 60-Tagesmortalität, sowie der Vergleich zu aktuell publizierten Studien mit vergleichbaren Therapieprotokollen, sind dabei von besonderem Interesse und gehen über die im Studienprotokoll verankerten Analysen hinaus. Prognostische Faktoren zur 60-Tagesmortalität in der untersuchten Studie werden anhand der bei Studieneinschluss gewonnenen Daten und Werte mittels binär logistischer Regressionsanalyse explorativ analysiert. Ziel ist die Identifikation von klinischen und/oder laborchemischen Faktoren, die in zukünftigen Studien als Ein- bzw. Ausschlusskriterien verwendet werden können.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit ist die Erfassung und Auswertung von Patienten mit chirurgisch resezierten oder mit lokal ablativen Verfahren therapierte Lebermetastasen (sekundärer Studienendpunkt). Dabei wird anhand von Tumormessungen bei Randomisation (vor Chemotherapie) und vor Operation die Verkleinerung (sog. „Downsizing“) der Lebermetastasen durch die systemisch applizierte Studienmedikation quantitativ erfasst. Analog zum gesamten Patientenkollektiv werden auch in der Subgruppe das mediane progressionsfreie Überleben (PFS), die mediane Remissionsdauer (RD) und das mediane Gesamtüberleben (OS) separat berechnet. Diese Analysen sind ebenfalls nicht im Studienprotokoll verankert und wurden zusätzlich post-hoc durchgeführt. Ziel ist die gesonderte Evaluation dieser Patientensubgruppe, die auch in der metastasierten Erkrankungssituation eine Chance auf Heilung haben kann. In diesem Kontext wird der Zusammenhang zwischen Ansprechrate auf die Chemotherapie und der erreichten Rate an Lebermetastasenresektionen (Resektionsrate) wird analog zur Arbeit von Folprecht et al. grafisch dargestellt und mit anderen publizierten Phase III Studien verglichen [43].

Patienten, deren Lebermetastasen mit lokal ablativen Verfahren wie z.B. Radiofrequenzablation (RFA) oder laserinduzierter Thermochemotherapie (LITT) therapiert wurden, werden als Subgruppe getrennt erfasst und analog den Patienten mit chirurgischer Resektion ausgewertet (post-hoc Analyse).

In den letzten Jahren hat der Stellenwert nach Studienende durchgeführter Chemotherapien, sogenannte Zweitlinien-Therapien, stark zugenommen. Der Anteil der Patienten mit Zweitlinien-

Therapie wird hierzu ermittelt und nach Chemotherapie-Regime ausgewertet. Neben dem Anteil an durchgeführten Crossover-Therapien (siehe Studiendesign) ist auch der Einsatz aller drei Zytostatika (5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin) während der Erst- und Zweitlinienbehandlung von besonderem Interesse, da dies den Arbeiten von Grothey et al. zufolge einen starken Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben scheint [56-58]. Diese Analysen wurden ebenfalls zusätzlich post-hoc durchgeführt.

2. Patienten und Methoden

Die Daten dieser Arbeit wurden gewonnen aus der Phase III Studie zur 1st-line Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms:

Irinotecan plus Oxaliplatin versus Irinotecan plus hochdosierte wöchentliche 24-Stunden Infusion von 5-Fluorouracil plus Folinsäure (**F**luorouracil **F**olinsäure **I**rinotecan **E**loxatin)



Datenverarbeitung

Die Daten liegen sowohl in Form von Dokumentationsbögen als auch in einer Datenbank im Format Microsoft Access vor. Diese wurde von der Firma

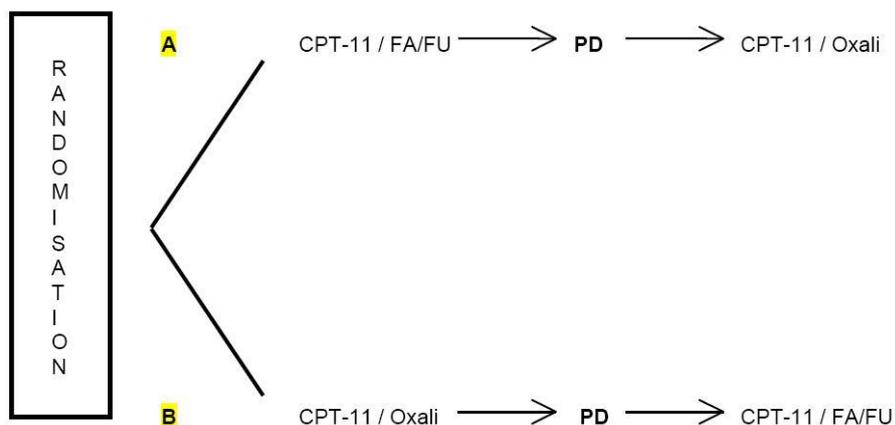
estimate
Gesellschaft für
Planung und Durchführung von Forschungsvorhaben in der Medizin und im Gesundheitswesen mbH
Konrad-Adenauer-Allee 1
86150 Augsburg

erstellt.

2.1. FIRE Studie

2.1.1. Randomisation und Patientenrekrutierung

Die folgende Abbildung zeigt die Randomisation in die beiden Studienarme FUFIRI (CPT-11/FA/FU) und miROX (CPT-11/Oxali) und den Crossover bei Progression.



Cross-over Design bei Progression

Abbildung 4: Randomisationsschema der FIRE Studie

Von Juli 2000 bis Oktober 2004 wurden insgesamt 495 Patienten in 46 Zentren in Deutschland randomisiert. Zur Evaluation des primären Studienziels, dem progressionsfreien Überleben (PFS), konnte nach folgenden Zeitintervallen ausgewertet werden:

Tabelle 9: Auswertungszeitraum der FIRE-Studie

Nachbeobachtungszeit / Follow-up [Monate]	FUFIRI	mIROX	Gesamt
Median	19.8	17.2	18.7

2.1.1.1. Rekrutierungskriterien

Aufgenommene Patienten sind jene Patienten, von denen eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie vorliegt. Für alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, werden unerwünschte Ereignisse gemeldet, selbst dann, wenn die Patienten keine Studienmedikation erhalten haben.

Rekrutierte Patienten sind jene Patienten, die aufgenommen wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien des Studienprotokolls erfüllen.

Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, jedoch die im Protokoll spezifizierten Kriterien für die Therapiezuweisung nicht erfüllen, gelten als nicht für die Studie rekrutiert.

2.1.1.2. Auswertungskollektive - Definitionen

„Full Analysis Set - FAS“

In diesem Kollektiv sind alle randomisierten Patienten enthalten, für die mindestens eine Baseline Dokumentation vorliegt und die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien vorweisen.

Die primäre Zielkriterienauswertung, d. h. das progressionsfreie Überleben (PFS) erfolgt gemäß Studienprotokoll über das Kollektiv des Full Analysis Set.

Effektivitäts-Auswertung - „Efficacy Analysis Set“

Dieses Kollektiv enthält alle Patienten des „Full Analysis Set“, die mindestens einen Behandlungszyklus abgeschlossen und mindestens eine Staging-Untersuchung erhalten haben.

Verträglichkeits-Auswertung – „Safety-cohort“

Über das Safety-Kollektiv werden alle Patienten ausgewertet, die die Studienmedikation erhalten haben. Analysen zur Verträglichkeit werden im Safety-Kollektiv durchgeführt.

2.1.1.3. Einschlusskriterien

Folgende Kriterien waren für den Einschluss eines Patienten in die Studie verpflichtend:

- schriftliches Einverständnis des Patienten nach Aufklärung
- histologisch gesichertes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums
- Metastasierte Erkrankung mit zweidimensional messbaren Läsionen (CT/MRT \geq 20mm, Röntgen-Thorax und klinisch \geq 10mm)
- Keine vorangegangene Chemotherapie im Rahmen der Metastasierung
- Alter über 18 Jahren bis 75 Jahre
- Performance-Status : Karnofsky-Index $>$ 70%
- mindestens ein mess- oder evaluierbarer Tumorparameter (keine Tumormarker)
- Messbare Läsionen außerhalb des Bestrahlungsfelds bei zuvor bestrahlten Patienten
- Eine vorangegangene adjuvante Chemotherapie ist erlaubt, soweit sie mindestens 6 Monate vor Randomisation beendet wurde und keine Topoisomerase-1 Inhibitoren oder Platin-Analoga enthielt
- Keine anderen Studienmedikamente bis 4 Wochen vor Randomisation
- Klinische Evaluation 3 Wochen oder weniger vor Randomisation
- Knochenmarkreserve mit: Leukozyten \geq 3.000 pro ml, Thrombozyten \geq 100.000 pro ml
- ausreichende Nierenfunktion: Serumkreatinin \leq 1,25 der oberen Norm
- ausreichende Leberfunktion:
 - in Abwesenheit von Lebermetastasen: Serumbilirubin \leq 1,25 der oberen Norm AST und ALT \leq 3 der oberen Norm bzw.
 - in Anwesenheit von Lebermetastasen: Serumbilirubin \leq 1,5 der oberen Norm AST und ALT \leq 5 der oberen Norm

2.1.1.4. Ausschlusskriterien

Von der Teilnahme an der Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die einen der folgenden Punkte erfüllten:

- Karnofsky-Index \leq 60%
- Bekanntes Gilbert-Meulengracht-Syndrom
- Bekannter Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel (DPD-Mangel)
- Symptomatische Peritonealkarzinose
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen und/oder Darmverschluss
- Überempfindlichkeit gegenüber 5-Fluorouracil bzw. Folinsäure
- Zweitmalignom außer adäquat behandeltes i.s. Cervix-CA oder nicht-Melanom- Hautkrebs.
- klinischer Hinweis auf Hirnmetastasen
- schwerwiegende internistische Begleiterkrankungen für Kontraindikation zu Zytostatika
- Knochenmarkinsuffizienz
- Abschluss einer Radiatio des Abdomens und/ oder des Beckens weniger als 6 Wochen vor Einschluss in die Studie
- Geplante Strahlentherapie während der Behandlung (Ausnahme: symptomatische Läsionen)
- Gravidität oder Laktation
- Begleittherapie mit anderen antineoplastischen Substanzen

2.1.1.5. Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Die Aufklärung der Patienten erfolgt schriftlich und mündlich durch den behandelnden Arzt. Dem Patienten muss ausreichend Zeit (24 Stunden) gegeben werden, sich über eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. Er ist ferner darauf hinzuweisen, dass er jederzeit die Möglichkeit hat, die Teilnahme ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen und ihm dadurch keine Nachteile entstehen.

Die Aufklärung umfasst folgende Punkte:

- die Art der Erkrankung
- die Prognose allgemein
- die zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten
- Art und Ziele der Untersuchung
- zu erwartende Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie
- erforderliche Verlaufsuntersuchungen
- die Obliegenheiten des Patienten
- Versicherungsschutz
- die Wahrung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz
- die Möglichkeit der Prüfung personenbezogener Daten durch Behörden oder ordnungsgemäß autorisierte Personen.

Der Patient ist darüber zu informieren, dass die Grundlagen für die Durchführung dieser Studie die "Deklaration von Helsinki" in der aktuellen Fassung, sowie die "Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Studien" sind.

Die Aufnahme des Patienten in diese Studie erfolgt nur, wenn er schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme erklärt hat.

2.1.1.6. Patientenregistrierung und Randomisation

Vor der Aufnahme eines Patienten in die Studie führt der verantwortliche Arzt der teilnehmenden Klinik eine Überprüfung der Patientendaten auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien des Studienplanes durch und übermittelt das Ergebnis telefonisch oder per Fax an die Studienzentrale (Klinikum Großhadern) zur Registrierung des Patienten für die Studie. Der Therapiearm wurde anhand unten angegebener Stratifikationskriterien per Hand in sogenannten Stratifikationslisten festgelegt.

Ein Patient gilt als für die Studie registriert, wenn der Eligibility-Check des Monitors keine Beanstandungen ergibt. In diesem Fall meldet der Monitor den Patienten an das Biometrische Zentrum und an den Leiter der Studie. Der verantwortliche Arzt übersendet den Ersterhebungsbogen der Patientendokumentation spätestens zwei Wochen nach Registrierung an den Monitor, der unverzüglich einen Abgleich zwischen den Eintragungen im Ersterhebungsbogen und dem früheren Eligibility-Check vornimmt. Bei für die Auswahl des Patienten relevanten Abweichungen erfolgt unverzüglich eine Klärung durch den Studienleiter und den verantwortlichen Arzt. Das Ergebnis wird schriftlich festgehalten und dem Biometrischen Zentrum mitgeteilt.

2.1.1.7. Datenschutz

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz sind gewahrt. Lediglich anonymisierte Datenbögen ohne Namensnennung werden weitergegeben.

2.1.1.8. Allgemeine Bestimmungen und Richtlinien

Bei dieser Studie handelt es sich um eine klinische Prüfung im Sinne des § 40, 41 AMG. Die Durchführung der Studie erfolgt in Anlehnung an die arzneimittelrechtlichen Grundsätzen sowie die „Richtlinien zur ordnungsgemäßen Durchführung von klinischen Studien“ (GCP). Der verantwortliche Arzt der teilnehmenden Klinik verpflichtet sich, die Studie nach den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes durchzuführen.

2.1.1.9. Votum der Ethikkommission

Die Untersuchung wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians (Projekt N2. 119/00) Universität zur Beurteilung eingereicht. Es bestehen keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Votum vom 15.06.2000). Es bestehen weiterhin keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen die Amendements Nr. 1 und Nr.2 (Votum vom 14.02.2003).

2.1.1.10. Patientenstratifikation

Die zur Analyse verfügbaren Patienten wurden bei Randomisation nach den Risikofaktoren Karnofsky Performance Status (PS), LDH und adjuvante Vorbehandlung stratifiziert. Patienten mit einem PS von 100 wurden von Patienten mit einem PS unter 100 unterschieden. Beim Laborwert Laktatdehydrogenase (LDH) wurden Patienten mit LDH-Werten über 240 U/l von Patienten mit Werten unter 240 U/l differenziert. Patienten mit adjuvanter Vorbehandlung wurden von Patienten ohne adjuvante Vorbehandlung getrennt. Aus diesen drei Stratifikationskriterien ergeben sich folgende Gruppen:

Tabelle 10: Strata der Randomisation

Nr.	Stratum 1	Stratum 2
1	KPS = 100%	KPS < 100%
2	LDH ≤ 240 U/l	LDH > 240 U/l
3	Adjuvante Vorbehandlung: Ja	Adjuvante Vorbehandlung: Nein

*KPS = Karnofsky Performance Status

Entsprechend dieser drei Kriterien wurden die Patienten auf die beiden Therapiearme aufgeteilt:

Tabelle 11: Verteilung auf die Strata der Randomisation

Stratum	FUFIRI		mlROX		Gesamt	
	n=	%	n=	%	n=	%
KPS = 100, LDH ≤ 240 U/l, adjuvant= ja	34	14.3	32	13.3	66	13.8
KPS = 100, LDH ≤ 240 U/l, adjuvant= nein	46	19.3	48	19.9	94	19.6
KPS = 100, LDH > 240 U/l, adjuvant= ja	12	5.0	10	4.1	22	4.6
KPS = 100, LDH > 240 U/l, adjuvant= nein	26	10.9	28	11.6	54	11.3
KPS < 100, LDH ≤ 240 U/l, adjuvant= ja	15	6.3	16	6.6	31	6.5
KPS < 100, LDH ≤ 240 U/l, adjuvant= nein	42	17.6	43	17.8	85	17.7
KPS < 100, LDH > 240 U/l, adjuvant= ja	9	3.8	9	3.7	18	3.8
KPS < 100, LDH > 240 U/l, adjuvant= nein	54	22.7	55	22.8	109	22.8
Gesamt	238	100.0	241	100.0	479	100.0

* KPS = Karnofsky Performance Status

2.1.2. Studiendesign

Für die Primärtherapie wurden die folgenden zwei Therapieprotokolle gewählt:

Tabelle 12: Therapieprotokoll FUFIRI: Irinotecan/FUFA (Referenztherapie)

Substanz	Dosierung	Applikation	Therapietage	Wiederholung
Irinotecan	80 mg/m ² i.v.	30-min Infusion	T1, 8, 15, 22, 29, 36	Wiederholung T50
Folinsäure	500 mg/m ² i.v.	120-min Infusion	T1, 8, 15, 22, 29, 36	Wiederholung T50
5-FU	2000 mg/m ² i.v.	24-h- Infusion	T1, 8, 15, 22, 29, 36	Wiederholung T50

Tag 1 bis 49 ist ein Therapiezyklus

Pause: 1 Woche ; **Beginn des Folge-Zyklus:** Tag 50 nach o.g. Schema.

Tabelle 13: Therapieprotokoll mlROX: Irinotecan/Oxaliplatin (experimentelle Therapie)

Substanz	Dosierung	Applikation	Therapietage	Wiederholung
Irinotecan	80 mg/m ² i.v.	30-min Infusion	T1, 8, 15, 22, 29, 36	Wiederholung T50
Oxaliplatin	85 mg/m ² i.v.	120-min Infusion	T1, 15, 29	Wiederholung T50

Tag 1 bis 49 ist ein Therapiezyklus

Pause: 1 Woche ; **Beginn des Folge-Zyklus:** Tag 50 nach o.g. Schema.

2.1.3. Zielkriterien der FIRE-Studie

2.1.3.1. Primäre Studienziele / Hauptzielkriterien

Als primäres Studienziel wird das **progressionsfreie Überleben (PFS)** gewählt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert, als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisation und dem Zeitpunkt der Progression oder des Todes. Endpunkte der Analyse sind sowohl Progress als auch Tod, wobei auch Tod ohne vorangegangenen dokumentierten Progress mit in die Analyse eingerechnet wird. Patienten ohne Progression werden als „zensiert“ betrachtet.

2.1.3.2. Sekundäre Studienziele / Nebenzielkriterien

Als Nebenzielkriterien werden folgende Kriterien ausgewertet:

Gesamtüberleben - Overall survival (OS)

Die Dauer des Gesamtüberlebens wird berechnet als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisation und dem Zeitpunkt des Todes. Patienten, die bei der letzten Untersuchung noch leben, werden als „zensiert“ betrachtet.

Remissionsdauer – Remission duration (RD)

Die Remissionsdauer (Remission duration) ist als Zeitraum zwischen dem Datum des Auftretens einer kompletten oder partiellen Remission (CR, PR) und dem Zeitpunkt der Progression oder des Todes definiert. Patienten ohne Progression oder Patienten, welche bei der letzten Untersuchung noch leben, werden als „zensiert“ betrachtet.

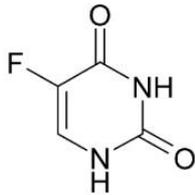
Zeit bis zum Progress – Time to Tumor Progression (TTP)

Time to (Tumor) Progression = Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Endpunkt der Analyse ist der Progress, d.h. die Diagnose eines Erkrankungsfortschritts. Hier wird im Gegensatz zum progressionsfreien Überleben (PFS) der Tod ohne dokumentierten Progress nicht als Endpunkt gewertet. Patienten welche ohne Krankheitsprogress verstorben sind, werden als „zensiert“ gewertet.

2.1.4. Wirkstoffprofile und unerwünschte Arzneimittelwirkungen der verwendeten Substanzen

2.1.4.1. 5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU ist ein pyrimidinanalogenes Zytostatikum aus der Gruppe der Antimetaboliten. Es handelt sich um ein synthetisches, fluoriertes Pyrimidinderivat, welches selbst nicht antineoplastisch wirksam ist. Eine zytostatische Wirkung erfolgt erst durch die aktiven Metaboliten 5-Fluoruridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP).



Molekulare Formel: $C_4H_3FN_2O_2$

Molekulares Gewicht: 130,077 g/mol

Chemischer Name: 5-Fluor-1*H*-pyrimidin-2,4-dion

Abbildung 5: Strukturformel 5-Fluorouracil [8]

Bislang wurden eine Blockade der DNA-Synthese (Hemmung der Thymidilat-Synthetase durch FdUMP) und eine Hemmung der RNS-Synthese (Bildung fehlerhaft strukturierter RNS durch Einbau von FUTP) als Wirkmechanismen identifiziert. Außerdem kommt es zu DNA-Strangbrüchen nach Einbau von Fluorodesoxyuridintriphosphat (phosphoryliertem FdUMP). Die Störung der RNS-Synthese ist zyklusunabhängig, wohingegen die Hemmung der DNA-Synthese zyklusspezifisch für die G1-Phase ist.

Diese Hemmeffekte betreffen vor allem Zellen mit hohen Zellteilungsraten (z.B. Tumorzellen) und dadurch bedingter hoher Aufnahme von 5-FU.

Die hepatische Metabolisierung des 5-FU erfolgt zu 85 %. Die verbleibenden 15 % werden unverändert innerhalb von 6 Stunden renal eliminiert. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei ca. 12 Minuten.

Nebenwirkungen / UAW

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Stomatitis, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Knochenmarkdepression und Alopezie. Kardiotoxizität ist mit einer Häufigkeit von etwa 4 % eine insgesamt seltene, aber potentiell vital bedrohende Nebenwirkung. Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit oder Kardiomyopathie haben ein erhöhtes Risiko für kardiotoxische Nebenwirkungen [80].

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Mukositis (Stomatitis, Ösophagitis, Proktitis), wässrige Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen treten häufig auf und können lebensbedrohend sein. Ausprägung und Häufigkeit sind abhängig von Dosierung und Applikationsart. Bei i.v.-Dauerinfusion treten sie häufiger auf als bei Bolusapplikation und können dosislimitierend sein.

Das sogenannte „Hand-Fuß-Syndrom“ (sog. „hand-foot-syndrome“) imponiert klinisch mit Dysästhesien sowie Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Handflächen und Fußsohlen. Nach i.v.-Dauerinfusion ist es häufiger zu beobachten als nach i.v.-Bolusinjektionen.

Knochenmarkdepression (Myelosuppression) tritt unter Therapie mit 5-FU häufig auf und ist eine dosislimitierende Nebenwirkung. Darunter fallen Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie bis hin zu Panzytopenie und Agranulozytose.

Myelosuppressive Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosierung und der Applikationsart. Sie sind bei i.v.-Bolusinjektion häufiger zu beobachten. Neutropenie tritt nach jeder i.v. Bolusinjektion auf. Normalwerte werden in der Regel nach dem 30. Tag nach Behandlung erreicht.

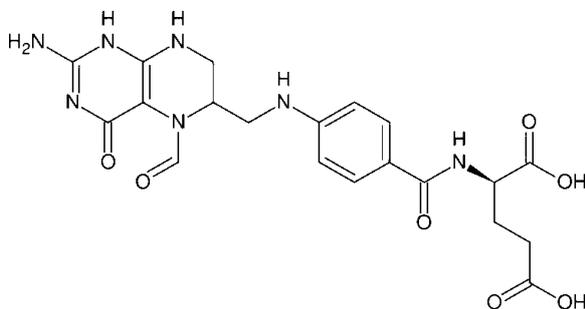
Ein genetisch bedingter Dihydropyrimidindehydrogenasemangel (DPD-Mangel) führt unter konventioneller Dosierung wegen verzögertem Abbau zu vital bedrohlicher Potenzierung sämtlicher Nebenwirkungen. In der Literatur wird die Häufigkeit des Enzymaktivitätsdefekts mit 1-3 % angegeben [40, 93].

Zusammenfassend sind bei Bolus-Injektions-Protokollen Myelosuppression und Schleimhauttoxizität als Nebenwirkung dominierend. In infusionalen Therapieschemata treten bevorzugt Diarrhoen und das sog. Hand-Fuß-Syndrom auf.

Vergleiche hierzu [59, 138].

2.1.4.2. Folinsäure

Folinsäure oder Leucovorin ist das Formylderivat der Tetrahydrofolsäure bzw. die Folsäure in aktiver Form.



Molekulare Formel: $C_{20}H_{23}N_7O_7$

Molekulares Gewicht: 473,44 g/mol

Chemischer Name: 5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure

Abbildung 6: Strukturformel Folinsäure [8]

Verschiedenste Stoffwechselprozesse wie Purinsynthese, Pyrimidin-Nukleotidsynthese und Aminosäurestoffwechsel laufen nur unter Beteiligung von Folinsäure ab.

Biochemische Grundlage für die Kombination von Folinsäure und 5-Fluorouracil ist die Bildung eines stabilen Komplexes bestehend aus der Thymidilat-Synthetase (Angriffspunkt des 5-FU), 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat (Metabolit des 5-FU) und 5,10-Methylen tetrahydrofolat. Daraus resultiert eine anhaltende Blockade der Thymidilat-Synthetase mit verstärkter Hemmung der DNA-Biosynthese. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit 5-FU kommt es zu einer erhöhten Zytotoxizität.

Folinsäure wird vorzugsweise in der Leber metabolisiert. Es unterliegt zudem einem enterohepatischen Kreislauf und erreicht maximale Folinsäure-Konzentrationen im Serum 10 Minuten nach i.v. Applikation.

Nebenwirkungen / UAW

Unerwünschte Wirkungen sind insgesamt selten. Fieber nach parenteraler Verabreichung wurde gelegentlich beschrieben. Es kann vereinzelt zu allergischen Reaktionen, von Sensibilisierung und Urtikaria bis Anaphylaxie, kommen.

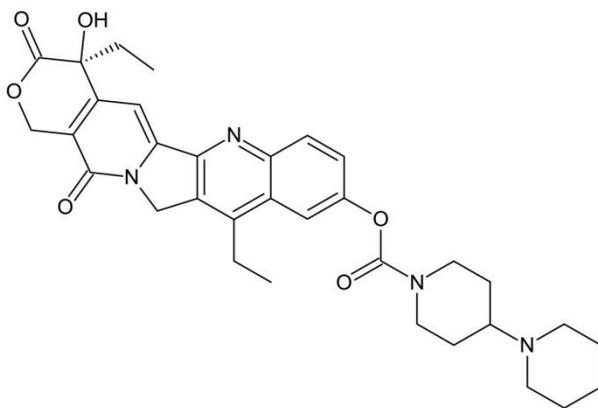
Nachdem Folsäure mit 5-FU wechselwirkt, verstärkt es nicht nur die Wirkung sondern auch dessen Toxizität, sodass meist die durch 5-FU verursachten Nebenwirkungen im Vordergrund stehen und die Toxizität der Folsäure als Einzelsubstanz klinisch wenig Beachtung finden.

Folsäure wird in Studien häufig als „FS“ oder „FA“ für Folinic Acid abgekürzt. Die Bezeichnung Leucovorin (LV) wird ebenfalls synonym verwendet.

Vergleiche hierzu: [94, 138].

2.1.4.3. Irinotecan

Irinotecan (RP 64174A, Camptothecin-11, CPT-11 oder Campto©, Pfizer Oncology), ist ein semisynthetisches Camptothecin-Derivat und spezifischer Inhibitor der DNA Topoisomerase-1.



Molekulare Formel: $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl, 3 H_2O$

Molekulares Gewicht: 677.19 g/mol (freie Base = 586.69) g/mol

Chemischer Name: (+)-7-ethyl-10-hydroxy-camptothecine 10-[1.4'-bipiperidine]-1'-carboxylate, hydrochloride, trihydrate

Abbildung 7: Strukturformel Irinotecan [8]

In den meisten Geweben findet eine Metabolisierung durch das Enzym Carboxylesterase in den aktiven Metaboliten SN-38 statt. Irinotecan oder SN-38 bindet an den sog. „cleavable complex“ von DNA und Topoisomerase-I und verursacht dort Einzelstrang-DNA-Läsionen, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und die für die Zytotoxizität verantwortlich sind. Die zytotoxische Wirkung hat sich als zeitabhängig und spezifisch für die S-Phase erwiesen.

Die Metabolisierung von Irinotecan erfolgt zu 80 % in der Leber. Die verbleibenden 20 % werden unverändert über die Niere eliminiert.

Die mittlere Plasma-Halbwertszeit der ersten Phase des dreiphasigen Modells betrug 12 Minuten und die der zweiten Phase 2,5 Stunden. Die terminale Phase zeigte eine Halbwertszeit von 14,2 Stunden.

Irinotecan ist in Deutschland seit 6. August 1998 zur Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen.

Vergleiche hierzu [114, 138].

Nebenwirkungen / UAW

Die wesentlichen Nebenwirkungen von Irinotecan sind: akutes cholinerges Syndrom, verspätet auftretende Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Neutropenie, Abgeschlagenheit, Mukositis, Hauttoxizität und Alopezie. Im Folgenden werden die wichtigsten Nebenwirkungen kurz erläutert:

Akutes cholinerges Syndrom

Das akute cholinerge Syndrom ist ein Symptomenkomplex aus früh einsetzender Diarrhö, begleitet von Bauchkrämpfen, Schwitzen, Tränenfluss, Pupillenenge und vermehrter Speichelsekretion. Es ist meist von kurzer Dauer und nie lebensbedrohlich.

Ein erneutes Auftreten der Symptome kann nach Ausschluss von Kontraindikationen durch Gabe von 0,25 mg Atropinsulfat verhindert werden. Bei Patienten mit akutem cholinergem Syndrom in der Anamnese wird Atropin prophylaktisch eingesetzt.

Verzögert auftretende Diarrhö

Eine verzögert auftretende Diarrhö wird im Median nach 5 Tagen erstmals beobachtet und dauert im Median 4 Tage. Das erstmalige Auftreten sowie das wiederholte Auftreten der verspäteten Diarrhö bei einem Patienten ist nicht vorhersagbar und schließt nicht in jedem Fall eine Weiterbehandlung aus. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Diarrhö sind ein Performance Status WHO > 2, eine vorangegangene Radiotherapie des Abdomens oder des Beckens und eine hohe Leukozytose.

Patienten müssen vor Therapiebeginn über das Auftreten einer schweren Diarrhö und den damit verbundenen Komplikationen, wie Exsikkose, Elektrolytverschiebungen, Hypotonie etc. eingehend aufgeklärt werden.

Therapie der Wahl ist Loperamid (initial 4mg, dann 2mg alle 4 Stunden), jedoch ist eine prophylaktische Gabe kontraindiziert, da dies die hämatologische Toxizität verstärken kann [114, 138].

Neutropenie

Liegt die Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut unter 2000 / μl spricht man von einer Neutropenie. Unterhalb von 500 neutrophilen Granulozyten / μl liegt definitionsgemäß eine Agranulozytose vor. Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Neutropenie oder einer febrilen Neutropenie sind: erhöhtes Bilirubin, Alter > 65 Jahre, vorhergehende Chemotherapie und Allgemeinzustand > WHO Stadium 2. Nach bisherigen Studienergebnissen ist das Auftreten einer Neutropenie nicht kumulativ.

Das gleichzeitige Vorkommen von schwerer Diarrhö verschlechtert die Prognose einer schweren Neutropenie. Bei Neutropenie unter 1.000 / μl und gleichzeitiger Diarrhö oder bei Fieber und Diarrhö ist eine adäquate Antibiotikatherapie (z.B. Vancomycin oder Metronidazol oral plus Breitspektrumantibiotika i.v.) obligat.

Eine Therapie mit Irinotecan ist mit einer hohen Inzidenz an Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie mit einer geringeren Inzidenz schwerer Neutropenien verbunden.

Dabei ist das Auftreten dieser toxischen Nebenwirkungen nicht voneinander unabhängig, sondern die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer schweren Neutropenie oder von Erbrechen ist bei Patienten mit schwerer Diarrhö sogar erhöht.

Gilbert-Meulengracht Syndrom / UGT1A1-Polymorphismus

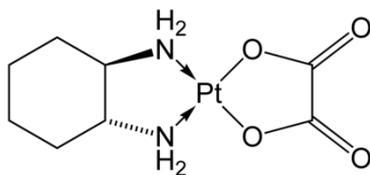
Eine gesteigerte Toxizität wurde bei Patienten mit Gilbert-Meulengracht Syndrom gefunden, weshalb Patienten mit 1.5-fach erhöhtem Bilirubin (unkonjugiertes Bilirubin) vorsorglich von einer Behandlung ausgeschlossen werden müssen [138, 164, 165].

Mehrere Studien konnten zusätzlich den molekularen Zusammenhang zwischen erhöhter Irinotecan Toxizität beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom und bei Mutationen des UGT1A1-Gens zeigen. Das Enzym Uridin diphosphat glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) ist sowohl für die Bilirubinkonjugation in der Leber als auch für den Abbau des Irinotecan-Metaboliten SN-38 zuständig. Patienten mit homo- oder heterozygotem Allel der UGT1A1 Promoterregion haben eine geringere Expression des UGT1A1 Gens und damit eine geringere Glucuronidierung von Bilirubin und SN-38. Eine Akkumulation von SN-38 resultiert in schwereren Nebenwirkungen. Sowohl beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom als auch beim Crigler-Najjar-Syndrom liegen solche genetische Polymorphismen des UGT1A1-Promoters vor, sodass diese Patienten ein erhöhtes Risiko für eine schwere Irinotecan-Toxizität haben.

Vergleiche hierzu [65, 83, 129, 143, 152].

2.1.4.4. Oxaliplatin

Die antineoplastische Substanz Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi-Aventis) bildet eine neue Klasse von Platinderivaten, bei denen das Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan („DACH“) und einer Oxalatgruppe einen Komplex bildet. Oxaliplatin liegt als reines Enantiomer in Cis-Konfiguration vor. Die Cis-Konfiguration ist dabei Voraussetzung für eine Interaktion mit der DNA.



Summenformel $C_8H_{12}N_2O_4Pt$

Molare Masse: 395,27 g/mol

Chemischer Name: Cis-[oxalato(trans-l-1,2-DACH)platin]

Abbildung 8: Strukturformel Oxaliplatin [8]

Der Wirkungsmechanismus von Oxaliplatin ist noch nicht vollständig geklärt. Studien zum Wirkungsmechanismus erklären die Zytotoxizität durch eine DNA-Interaktion von Oxaliplatin-Derivaten mit Intra- und Interstrang-Quervernetzungen mit daraus resultierendem Abbruch der DNA-Synthese. Es besteht zudem eine synergistische zytotoxische Wirkung in Kombination mit 5-Fluorouracil. Oxaliplatin ist nicht kreuzresistent zu Cisplatin. Vergleiche hierzu: [120, 121, 136].

Oxaliplatin ist in Deutschland seit 1999 zur First-Line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen.

Nebenwirkungen / UAW

Im Vergleich mit anderen Platin-Derivaten weist Oxaliplatin in einer Dosierung von 80mg/m^2 weder die für Cisplatin typische Nephrotoxizität noch eine durch Carboplatin bekannte Hämatotoxizität auf.

Sensorische Neuropathie

Die dosislimitierende Toxizität von Oxaliplatin ist eine sensorische Neuropathie, die nach Absetzen der Behandlung gewöhnlich rasch regredient und häufig vollständig reversibel ist [41, 138].

Dabei werden zwei Formen der sensorischen Neuropathie beobachtet:

- akute passagere Dysästhesien im Bereich der Extremitäten und der perioralen Region kurz nach der Oxaliplatininfusion. Sie treten als Parästhesie, Dysästhesie und Hypoästhesie oder als akutes laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom mit Schluckstörungen und Schlundkrämpfe in Erscheinung. Zungenspasmen, Missempfindungen der Zunge, Dysarthrie und ein Druckgefühl auf der Brust werden ebenfalls beobachtet. Sie werden durch Kälte induziert und verstärkt, sind aber auch ohne Behandlung schnell rückgängig. Die akute Form der Oxaliplatin induzierten Neuropathie wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 65 % bis 98 % angegeben [12, 34].
- periphere sensomotorische Neuropathien. Diese sind mit den unter Cisplatin beobachteten Veränderungen vergleichbar und betreffen vorzugsweise periphere Extremitätenanteile. Sie sind durch Dysästhesien und/oder Parästhesien der Extremitäten mit oder ohne Krämpfe gekennzeichnet und werden oft durch Kälteeinwirkung ausgelöst. Bis zu 95% der behandelten Patienten sind davon betroffen. Häufigkeit, Dauer und Schwere nehmen mit zunehmender Zahl an Behandlungszyklen und kumulativer Dosis zu [105, 136]. Ab einer kumulativen Dosis von 800 mg/m² ist das Risiko dieser Form der Neuropathie stark erhöht [12, 55].

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Als weitere häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen auf. Diese können mit den üblichen Antiemetika kontrolliert werden. Diarrhöen treten unter Therapie mit Oxaliplatin bei etwa 25-30 % der Patienten auf. In einer Arbeit von Rothenberg et al. [126] wird ein sog. Gastrointestinales Syndrom (GI-Syndrom) beschrieben. Dieses beinhaltet neben Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, abdominelle Krämpfe, schwere Dehydratation und Elektrolytentgleisungen auch Fieber und Neutropenie.

Überempfindlichkeit auf Oxaliplatin

Ab etwa dem fünften Therapiezyklus ist bei etwa 10 % der Patienten eine Überempfindlichkeit vom Typ I nach Coombs und Gell auf Oxaliplatin zu beobachten [10, 12, 116]. Milde Reaktionen imponieren als lokale Rötung mit Juckreiz, Urtikaria, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost. Seltener auftretende schwere Reaktionen können von Laryngo- und/oder Bronchospasmus bis hin zu anaphylaktischem Schock und Herz-Kreislaufstillstand reichen [116].

2.1.5. Zweitlinientherapie

Für den Fall einer Progression wurden folgende Sekundärtherapien nach einem sogenannten Crossover-Schema empfohlen:



Abbildung 9: Crossover-Schema zur Zweitlinientherapie

Dosierung und Dosisverteilung entsprechen dabei den Schemata der Primärtherapie (siehe 2.1.1.5). Andere Protokolle zur Zweitlinientherapie sind ebenfalls möglich, müssen jedoch auf den Nachbeobachtungsbögen dokumentiert werden. In diesem Zusammenhang wurden auch neuere Substanzen wie die monoklonalen Antikörper Cetuximab (Erbix[®], Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) und Bevacizumab (Avastin[®], Genentech Inc., South San Francisco, USA) verwendet. Auf eine weitere Darstellung dieser Substanzen wird in dieser Arbeit verzichtet und auf aktuelle Publikationen verwiesen [63, 159].

2.2. Klinische Evaluation, Laboruntersuchungen und Follow-up

2.2.1. Ersterhebung

Vor dem ersten Therapiezyklus (max. 4 Wochen vor Therapiebeginn) wurden die Ersterhebungsbögen ausgefüllt und folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Anamnese (Größe, Gewicht, Allgemeinzustand, WHO-Index, Vor- und Begleiterkrankungen)
- Primärbehandlung des Tumorleidens
- Tumorbedingte Symptome (Schmerz, Aszites)
- Blutbild (Hb, HK, Leukozyten, Thrombozyten)
- Elektrolyte (Natrium, Kalium)
- Serumenzyme (SGOT (ALT), SGPT (AST), alkalische Phosphatase, LDH, Gamma-GT)
- Weitere Laborwerte (Kreatinin, Bilirubin)
- Tumorausbreitung (Tumorparameter bei Therapiebeginn)
- Röntgen-Thorax, CT-Thorax
- Sonographie und/oder CT- Abdomen
- EKG (12 Kanal), Blutdruck
- CEA, CA 19-9 (Im Verlauf nur Kontrolle des führenden Markers)

2.2.2. Verlaufskontrollen

Vor Beginn jedes neuen Therapiezyklus erfolgten die Dokumentation des Allgemeinzustandes nach WHO, des Gewichts, der tumorbedingten Symptome, der Laborwerte (wie bei Ersterhebung) sowie die Registrierung von Toxizitäten auf den Verlaufsbögen. Wenn klinisch erforderlich, wurden bildgebende Untersuchungen veranlasst.

Zur Responsebeurteilung erfolgt nach dem 1. Zyklus vor Beginn des 2. Zyklus, vor Beginn des 3. Zyklus (zur Beurteilung der Operabilität) dann weiter alle 2 Zyklen vor Beginn des nächsten Therapiezyklus sowie in Woche 4 nach der letzten Chemotherapie die Kontrolle der Indikatorläsionen.

Die Nachbeobachtung / Follow-up mit Dokumentation der Lebensdaten erfolgte nach Ende der Therapie alle 3 Monate für mindestens 3 Jahre bis zur Progression bzw. bis zum Tod des Patienten.

Therapieabschlussbogen

Eine retrospektive, abschließende Erfolgsbeurteilung wird mittels Therapieabschlussbögen dokumentiert. Dabei wurden Gründe für die Beendigung der Therapie und Überlebensdaten ermittelt.

Nachbeobachtungsbogen

Zur Dokumentation der Nachbeobachtungszeit wurde alle 3 Monate der aktuelle Vitalstatus erfasst.

Analyse des Karnofsky Performance Status

Der Karnofsky Performance Status erlaubt die Einteilung der Patienten nach ihrer Leistungsfähigkeit und dem Grad ihrer Beeinträchtigung. Je niedriger dabei der Punktwert, desto schlechter der Zustand des Patienten [67].

Tabelle 14: Karnofsky Performance Status [67]

Aktivitätsstatus	Prozent	Beschreibung
Normale Aktivität	100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
	90	normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
	80	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
Selbstversorgung	70	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
	60	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe
	50	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
Behinderung	40	Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege
	30	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
	20	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
	10	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort
	0	Patient ist tot.

2.2.3. Evaluation der Toxizität

2.2.3.1. Unerwünschte Ereignisse / Adverse Events (AE)

Unerwünschte Ereignisse und Laborwertanomalien wurden anhand der "Common Toxicity Criteria" (CTC) des National Cancer Institute Bethesda/USA (www.cancer.gov) klassifiziert und registriert.

Toxizitätsbeurteilung:

- Leukozytopenie
- Anämie
- Thrombozytopenie
- Fieber
- Neutrop. Fieber
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhö (früh)
- Diarrhö (spät)
- Obstipation
- Mundschleimhaut
- Alopezie
- Haut
- Schmerzen
- Dyspnoe
- Neurologisch
- andere AE

2.2.3.2. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / Serious Adverse Events (SAE)

Bei Studienpatienten auftretende schwerwiegende und unerwartete Arzneimittelwirkungen müssen innerhalb von 24 Stunden dem Leiter der Untersuchung telefonisch oder per Telefax mitgeteilt werden. Diese sogenannte Erstmeldung erfolgt durch den jeweils verantwortlichen Arzt. Unmittelbar

im Anschluss wird ein Standard UAW-Bogen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) an das pharmazeutische Unternehmen per Telefax gesendet.

Definition

Unerwartete unerwünschte Ereignisse sind definiert als Ereignisse, die in ihrer Natur, Schweregrad oder Häufigkeit nicht im aktuellen Untersuchungsplan oder in der Fachinformation erscheinen. Arzneimittelbehörden werden, sofern erforderlich, vom Studienleiter informiert. Falls die Sicherheit oder die Durchführung der Untersuchung durch die unerwarteten oder schwerwiegenden Ereignisse beeinträchtigt werden könnte, muss der Leiter der Untersuchung diese den Ethikkommissionen und den verantwortlichen Ärzten mitteilen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse schließen jedes Ereignis ein, das

- tödlich ist
- unmittelbar lebensbedrohend ist
- einen unvorhergesehenen nicht geplanten Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes erfordert
- zu Arbeitsunfähigkeit im Sinne einer dauerhaften Behinderung der Arbeitsfähigkeit führt
- eine kongenitale Anomalie verursacht
- zu einer Behinderung führt
- oder eine maligne Erkrankung verursacht
- Bei tödlichem Ausgang ist prinzipiell eine Obduktion zur Klärung der Todesursache anzustreben

2.2.3.3. Die 60-Tagesmortalität

Die Rate der 60-Tagesmortalität wurde in der FIRE Studie definiert als die Anzahl der Todesfälle innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn bezogen auf die Gesamtzahl der Studienpatienten. Diese Art der Berechnung wurde gewählt, weil der zeitliche Abstand zwischen Randomisation und Therapiebeginn je nach Patient stark variieren kann und somit das Auftreten von schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen nur eingeschränkt zu vergleichen wäre. Dadurch, dass das Zeitintervall von 60 Tagen bei allen Patienten einheitlich am ersten Therapietag beginnt, ist das Auftreten von toxischen Effekten der Studienmedikation und anderen therapie- und krankheitsassoziierten Todesfällen zwischen den beiden Therapiearmen vergleichbar.

Dazu wurden sämtliche in diesem Zeitraum aufgetretene Todesfälle untersucht und die Todesursachen und Kausalzusammenhänge zur Studienmedikation erfasst. Zur Verfügung standen neben Therapieverlauf- und Abschlusserhebungsbögen auch die sog. Erstmeldebögen und die Standard UAW-Bogen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

2.2.3.3.1. Einteilung und Bewertung der Todesfälle

Für eine übersichtliche Darstellung und Vergleichbarkeit mit publizierten Arbeiten zu dieser Thematik wurden die Todesfälle in verschiedene Gruppen eingeteilt. Katopodis et al. haben in einer 2004 im *European Journal of Cancer* erschienenen Arbeit die 60-Tagesmortalität von insgesamt 1720

Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, die in randomisierten Studien behandelt worden sind, untersucht [69]. Todesursachen wurden dabei in die folgenden Gruppen eingeteilt:

- Tod in Zusammenhang mit der Therapie möglich (*Treatment-related death probable*)
- Tod in Zusammenhang mit der Grunderkrankung (*Disease-related death*)
- Tod aufgrund von Myokardinfarkt, Lungenembolie, zerebralen Embolien (*Vascular syndrome death*)

Nachdem in der Arbeit von Katopodis et al. zwar insgesamt 1186 Patienten mit kolorektalem Karzinom analysiert wurden, die untersuchten Studien jedoch nur 5-FU, 5-FU/Folinsäure oder 5-FU/Mitomycin C basierte Therapieprotokolle enthielten, wurde die Einteilung um eine Subgruppe ergänzt, um der besonderen gastrointestinalen und hämatologischen Toxizität von Irinotecan Rechnung zu tragen.

Für die Analyse der in der FIRE-Studie aufgetretenen Fälle wurde daher die Einteilung von Katopodis et al. um die Klassifizierung in der North Center Cancer Treatment Group protocol N9741 erweitert. In dieser Arbeit von Rothenberg et al. wurde speziell die Mortalität von Therapieprotokollen mit Irinotecan mit 5-FU/LV oder Oxaliplatin untersucht und ist daher zum Vergleich mit dem Protokoll der FIRE-Studie und die aufgetretenen UAW/SAE geeignet [126]. Rothenberg et al. erweiterten die Einteilung der Todesursachen um ein sog. Gastrointestinales Syndrom (GI-Syndrom), welches die Symptome Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, abdominelle Krämpfe / Bauchkrämpfe, schwere Dehydratation, Elektrolytentgleisungen, Fieber und Neutropenie beinhaltet [126].

Für die Evaluation der FIRE-60-Tagesmortalität wurde aufgrund von zwei in der Studie aufgetretenen Fällen eine weitere Gruppe mit dem Begriff „Sepsis“ eingefügt. Bei zwei Patienten bestand zusätzlich zum GI-Syndrom eine Sepsis, sodass folgende Klassifizierung der Analyse zu Grunde liegt:

Tod in Zusammenhang mit der Therapie möglich (*Treatment-related-death probable*)

- Gastrointestinales Syndrom (*GI-Syndrome*)
- Sepsis
- Gastrointestinales Syndrom + Sepsis

Tod ohne Zusammenhang mit der Therapie (*Death unrelated to therapy*)

- Tod in Folge der Grunderkrankung (*Disease related*)
- Thrombembolische Ereignisse (*Thrombembolic complications*)
- Andere (*Others*)

2.2.3.3.2. Prognostische Faktoren

Hinsichtlich prognostischer Faktoren zur 60-Tagesmortalität wurden bisher keine Daten von randomisierten Studien publiziert. Daher orientiert sich die Analyse zur Evaluation prognostischer Faktoren an klinischen, histopathologischen und laborchemischen Parametern, die von statistischen Analysen von Köhne et al. zum Gesamtüberleben und zur Rezidivfreiheit bekannt sind und zur Testung im Zusammenhang mit der 60-Tagesmortalität plausibel erscheinen [76].

Diese sind im Wesentlichen:

- Alter
- Geschlecht
- Primärtumor (Kolon / Rektum)
- Karnofsky Performance Status
- Gewicht / BMI
- Adjuvante Vorbehandlung
 - OP
 - Radiotherapie
 - Chemotherapie
- T1 / T2 vs. T3 / T4
- Lymphknotenstatus des Primärtumors
- CEA / Ln CEA
- LDH / Ln LDH
- AP / Ln AP
- Hb
- Thrombozyten
- Leukozyten

Laborwerte wurden sowohl in „Normalwerten“ als auch in logarithmischer Form (Ln) analysiert. Grund hierfür ist eine häufig durch extreme Spannweite der Werte entstehende Schwierigkeit der statistischen Testung. Durch logarithmische Umrechnung kann diese „Fehlerquelle“ beseitigt werden. Dies betrifft vor allem die Werte von AP und CEA. Bei den hämatologischen Parametern wie Hämoglobin oder Thrombozyten sind physiologische Grenzen vorhanden.

Mittels Cox Regressions Modell werden die Patientendaten der FIRE Studie mit den Parametern aus der Arbeit von Köhne et al. untersucht [76]. Zuerst in einer univariaten und dann als zweiten Schritt in einer multivariaten Analyse.

2.2.4. Feststellung der Wirksamkeit

2.2.4.1. Messbare Tumorparameter

Zweidimensional messbar: Die Oberfläche wird durch Multiplikation des größten Längen- mit dem größten Breitendurchmessers bestimmt (mindestens 20x10mm). Bei mehreren Tumorlokalisationen ist die Gesamtgröße die Summe aus der Fläche aller gemessenen Tumorgrößen.

Eindimensional messbar: Die Läsion ist eindimensional messbar. Sie wird nur in einer Dimension angegeben (mindestens 20mm).

2.2.4.2. Evaluation der Remission nach UICC

Die Responsebeurteilung erfolgt vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum Auftreten einer Progression nach den Remissionskriterien der Union internationale contre le cancer (UICC). Es gilt das maximale Ansprechen ("Best Response") in diesem Zeitraum.

Komplette Remission (CR)

Die vollständige Rückbildung aller messbaren Tumormanifestationen dokumentiert durch zwei mindestens 4 Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen wird als komplette Remission oder CR bezeichnet.

Partielle Remission (PR)

Eine Größenabnahme der Summe der Flächenmaße (Produkt der 2 größten Tumordurchmesser aller messbaren Tumorbefunde) um mehr als 50% wird als partielle Remission bezeichnet.

Bei eindimensional messbaren Läsionen: Reduktion der Summe der Längenmaße um >30% dokumentiert an zwei mindestens 4 Wochen auseinander-liegenden Kontrolluntersuchungen. Es ist dabei nicht entscheidend, ob sich alle Läsionen zurückbilden. Es sollte aber ausgeschlossen werden, dass einzelne Läsionen größer geworden oder neue Läsionen hinzugekommen sind.

Stable Disease (SD) / No Change (NC)

Keine Größenänderung bzw. stabile Erkrankung ("Stable Disease") der Tumorparameter für mindestens 4 Wochen, oder Tumorreduktion um weniger als 50%, oder Größenzunahme um < 25%, ohne Auftreten neuer Metastasen wird als SD oder NC dokumentiert. Die Feststellung der stabilen Erkrankung (SD) bedarf einer mindestens 6 Wochen langen Therapie (1 Zyklus).

Progression ("Progressive Disease", PD)

Treten neue Tumorkläsionen auf oder kommt es zu einer mehr als 25%igen Größenzunahme der Tumordimensionen in einem oder mehreren Herden, wird von Progression gesprochen.

Minor Response (MR)

Tumorgrößenveränderung >25% und < 50% des Ausgangsbefundes werden als Minor Response bezeichnet.

2.2.4.3. Dauer des Therapieerfolgs nach UICC

Die Dauer einer kompletten Remission (CR) wird vom Zeitpunkt des Nachweises der CR bis zum Zeitpunkt des Nachweises der Progression angegeben.

Die Dauer einer partiellen Remission (PR) wird als Gesamtansprechdauer angegeben und vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum Zeitpunkt des Nachweises der Progression berechnet.

Als Zeit bis zur Progression (TTP / "Time to Progression") wird die Zeitdauer vom Therapiebeginn bis zum Nachweis der Progression gewertet. Hierzu zählen Patienten mit CR, PR und NC. Patienten die ohne dokumentierten Progress verstorben sind, werden als „zensiert“ gewertet.

Die Remissionsdauer (RD / "Remission duration") wird berechnet vom Zeitpunkt der CR/PR bis zum Auftreten des Rezidivs bzw. der Progression.

Das Gesamtüberleben (OS / "Overall survival") aller Patienten wird vom Therapiebeginn bis zum Tod berechnet.

2.2.4.4. Prognostische Faktoren zum Progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Die Analyse zur Evaluation prognostischer Faktoren besteht aus klinischen, histologisch-pathologischen und laborchemischen Parametern. Die untersuchten Faktoren orientieren sich, analog zur Analyse zur 60-Tagesmortalität, an der multivariaten Analyse von Köhne et al. [76].

Zusammenfasst werden folgende Parameter analysiert:

- Alter
- Geschlecht
- Primärtumor (Kolon / Rektum)
- Karnofsky Performance Status
- Gewicht
- OP des Primärtumors
- T1 / T2 vs. T3 / T4
- Lymphknotenstatus des Primärtumors
- Ln CEA
- Ln LDH
- Ln AP
- Ln Hb
- Ln Thrombozyten
- Ln Leukozyten

Mittels Cox Regressions Modell werden die Patientendaten der FIRE Studie mit den Parametern aus der Arbeit von Köhne et al. untersucht. Sowohl der Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (PFS) als auch auf das Gesamtüberleben (OS) werden zuerst in einer univariaten und dann als zweiten Schritt in einer multivariaten Analyse untersucht.

Laborwerte werden in logarithmischer Form analysiert. Grund hierfür ist eine häufig durch extreme Spannweite der Werte entstehende Schwierigkeit der statistischen Testung. Dies betrifft vor allem die Werte von AP und CEA. Bei den hämatologischen Parametern wie Hb oder Thrombozyten sind physiologische Grenzen vorhanden.

2.2.4.5. Evaluation der Patienten mit Lebermetastasenoperation

Bei den Patienten mit einer Lebermetastasenbehandlung wurde zur Evaluierung der Überlebensdaten der Nachbeobachtungszeitraum erweitert. Es wurde versucht, den Status der Patienten in den Monaten März bis Mai 2007 telefonisch zu ermitteln. Der Resektionsgrad und weitere Daten zur Operation bzw. lokalen Tumorablation wurden mittels eines Postoperativen Evaluationsbogens erfasst. Die hierbei gewonnenen Daten wurden ausschließlich für die Auswertung dieser Subgruppe verwendet. Das Follow-up der gesamten Studienpopulation ist nicht nachträglich verlängert worden.

2.2.5. Dokumentation der Zweitlinientherapie

Patienten mit Krankheitsprogression während oder nach First-Line Studienmedikation in entsprechendem Allgemeinzustand und Therapiewunsch wurde wie bereits erwähnt ein Wechsel zum jeweils alternativen Behandlungsarm (sog. Crossover) angeboten. Ein anderes Therapieregime mit anderen Substanzen ist ebenfalls möglich gewesen, musste jedoch entsprechend im Nachsorgebogen dokumentiert werden.

2.3. Statistische Methoden

2.3.1. Biostatistisches Auswertungskonzept der Studie

Konfirmatorische Analysen

Das Hauptzielkriterium ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Auswertung dieses Zielereignisses erfolgt mittels der **Methode nach Kaplan-Meier**, der statistische Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen wird mittels des **nicht-parametrischen Log-rank-Tests** und des **„generalized“ Wilcoxon-Tests** vorgenommen.

Das PFS in beiden Gruppen wird in einem Gruppen-sequentiellen Design nach O’Brian-Fleming zu drei Zeitpunkten (siehe 2.3.2. Zwischenauswertungen) miteinander verglichen. Die Studie wird im Rahmen eines sequentiellen Analysedesigns auf Überlegenheit von mIROX gegenüber FUFIRI testen.

Das Gruppen-sequentielle-Design hält die globale Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ ein und wird mit einer Power von $1-\beta=80\%$ durchgeführt.

Explorative Analysen

Der Vergleich der Nebenzielkriterien in den beiden Therapiegruppen wird mit den etablierten Verfahren (**Kontingenztafel-Methoden, Survival-Analyse, Chi-Quadrat-Test, Fisher’s Exact-Test**) durchgeführt. Diese Vergleiche werden rein explorativ interpretiert und daher wird auch keine Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit für multiples Testen vorgenommen.

In der Auswertung explorativer Analysen berechnete und im Ergebnisteil aufgeführte p-Werte dienen ausschließlich der Hypothesengenerierung.

2.3.2. Zwischenauswertungen

Entsprechend dem Gruppen-sequentiellen Design nach O’Brian – Fleming werden zwei Zwischenauswertungen zur Überprüfung der primären Studienhypothese durchgeführt [104].

Die erste Zwischenauswertung wird durchgeführt, wenn 180 Patienten beider Therapiegruppen eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten erreicht haben. Die zweite Zwischenauswertung wird durchgeführt, wenn 360 Patienten beider Therapiegruppen eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten erreicht haben.

Wird zu einem dieser Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen erkannt, kann, unter Berücksichtigung anderer Gesichtspunkte, wie z.B. Toxizität und/oder der Ergebnisse bei den Nebenzielkriterien, über einen Abbruch der Studie diskutiert werden.

Aufgrund der multiplen Testsituation wird eine Adjustierung der Signifikanz-Niveaus der Auswertungen wie folgt vorgenommen:

- die erste Auswertung erfolgt zum Niveau $\alpha=0,00052$,
- die zweite Auswertung erfolgt zum Niveau $\alpha=0,01411$ und
- die Endauswertung erfolgt zum Niveau $\alpha=0,04507$.

Durch diese Adjustierung wird eine globale Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$ eingehalten.

Die Ergebnisse der beiden Zwischenauswertungen werden in der vorliegenden Arbeit aufgrund der besseren Übersicht nicht aufgeführt. Sowohl konfirmatorisch als auch explorativ durchgeführte Analysen erfolgen mit den Daten aus der Endauswertung (siehe 3. Ergebnisse).

2.3.3. Explorative post-hoc Auswertungen

Zusätzlich zu den im Studienprotokoll verankerten primären und sekundären Studienendpunkten wurden post-hoc Auswertungen von Subgruppen durchgeführt.

Prognostische Faktoren zur 60-Tagesmortalität werden mittels **univariater und multivariater logistischer Regressionsanalyse** evaluiert.

Bei den evaluierten Größenunterschieden der Lebermetastasen vor und während Therapie handelt es sich um zwei verbundene Stichproben unbekannter Verteilung. In diesen Fällen wird der **Wilcoxon-Test** für Paardifferenzen verwendet. Zur Berechnung des Gesamtüberlebens (OS), des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Remissionsdauer (RD) wurde in dieser Subgruppe das Follow-up bis Mai 2007 verlängert und basierend auf dem Modell von **Kaplan-Meier** ausgewertet. Die dadurch gewonnenen Daten wurden ausschließlich für die Berechnung der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasenresektion und nicht für die Berechnung von PFS, OS und TTP der gesamten Studienpopulation verwendet.

Prognostische Faktoren zum Progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) werden **univariat und multivariat** in einem **Cox-Regressionsmodell** berechnet und untersucht.

Die im Rahmen der post-hoc Auswertung generierten Ergebnisse werden rein explorativ interpretiert und daher wird auch keine Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit vorgenommen. Berechnete p-Werte dienen ausschließlich der Hypothesengenerierung. Es wurde keine Adjustierung des Signifikanzniveaus bei multiplen Testen vorgenommen.

2.3.4. Fallzahlberechnung

Für die Fallzahlberechnung wird für die Behandlung mit Irinotecan und 5-FU/Folinsäure von einer medianen TTP (time to progression) von 6.7 Monaten ausgegangen. Für die Behandlung mit Irinotecan und Oxaliplatin rechnet man mit einer medianen TTP (time to progression) von 8.5 Monaten. Das Zielkriterium progressionsfreies Überleben (PFS) wird in einem ähnlichen Bereich erwartet. Unter der Annahme einer Exponentialverteilung ergibt sich eine Hazard-Ratio von 0.787.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit 1. Art soll nicht größer als $\alpha=5\%$ und die Power mindestens $1-\beta=80\%$ sein.

Um einen solchen Unterschied zwischen den medianen Zeiten bis zur Progression mit einem Log-Rank-Test nachzuweisen, werden 280 Ereignisse (Events) in jeder Gruppe benötigt [91].

Da die Nachbeobachtungszeit für jeden Patienten ein Mehrfaches der erwarteten medianen TTP/PFS ist, ist damit zu rechnen, dass die Progression bei mehr als 95% der Patienten in diesem Intervall eingetreten ist.

Die Gesamtzahl der zu rekrutierenden Patienten muss daher $(280 * 2) / 0.95 = 590$ betragen.

2.3.5. Datenverarbeitung und biostatistische Auswertung

Die biostatistische Auswertung der Daten erfolgt unter Zuhilfenahme des Analyseprogramms SPSS für Windows, Version 11.5.1. und Version 17 (SPSS Inc. Chicago, Illinois USA).

Alle in dieser Arbeit durch biostatistischen Analysen berechneten Ergebnisse werden bei einem Signifikanz-Niveau α von 5 % (entspricht $p < 0.05$) als signifikant bewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

3.1.1. Randomisation und Patientenrekrutierung

Von Juli 2000 bis Oktober 2004 wurden insgesamt 495 Patienten in 46 Zentren in Deutschland für die FIRE-Studie durch die Studienzentrale evaluiert.

Insgesamt 16 Patienten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Aufgrund fehlender weiterer Dokumentation wurden 15 Patienten ausgeschlossen. Bei diesen Patienten lag eine Einverständniserklärung vor, jedoch war die Ersterhebung unvollständig und die Patienten konnten deshalb nicht randomisiert werden. Eine Vervollständigung der Dokumentation ist dann auf Patientenwunsch nicht erfolgt. Zusätzlich verletzte ein Patient aufgrund einer Hyperbilirubinämie die Ein- und Ausschlusskriterien. In die FIRE-Studie wurden insgesamt 479 Patienten (Arm A: n=238, Arm B: n=241) randomisiert, wovon 479 Patienten die Studienmedikation wie randomisiert erhalten haben und für die Toxizitätsanalyse untersucht werden konnten. Für die Effektivitätsanalyse mussten 52 Patienten aufgrund fehlender Response-Beurteilung ausgeschlossen werden (Arm A: n=19, Arm B: n=33), sodass für diese Auswertungen insgesamt die Daten von 427 Patienten zur Verfügung stehen. Abbildung 10 zeigt den Rekrutierungs- und Randomisationsprozess als Flussdiagramm.

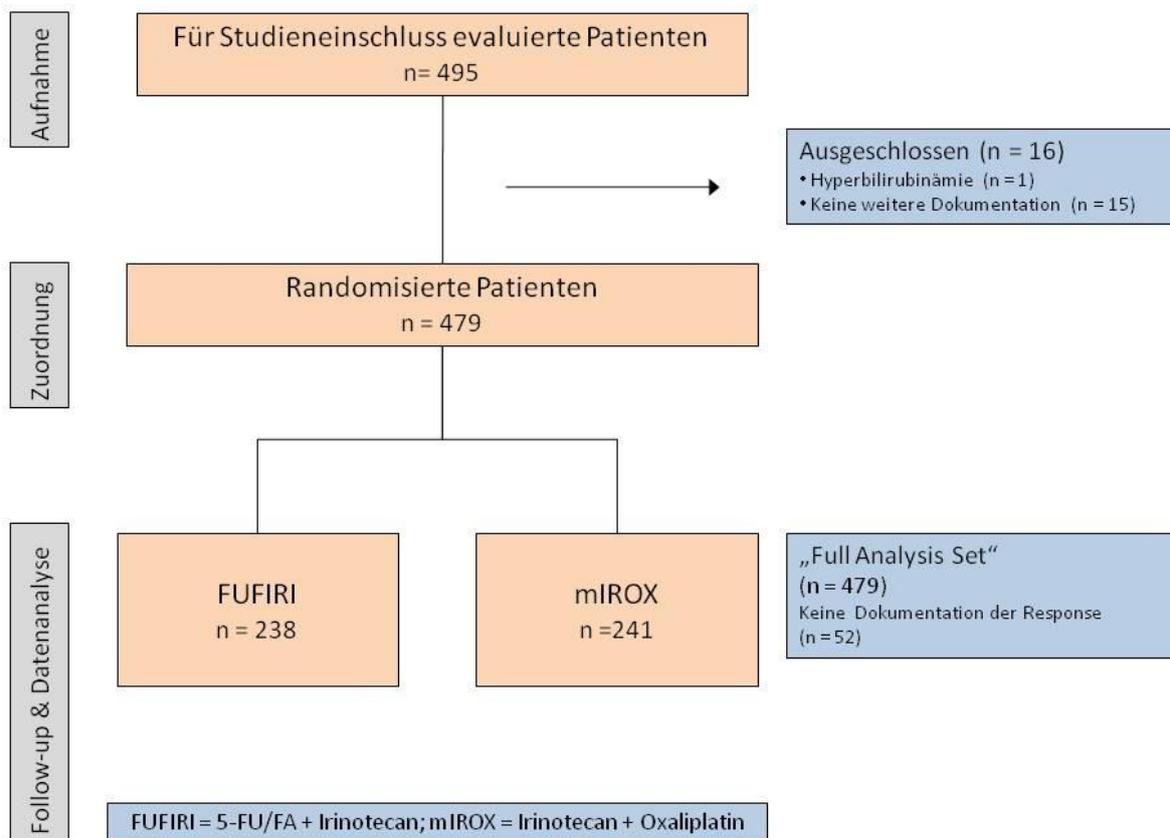


Abbildung 10: FIRE Studie Verlaufsdiagramm nach CONSORT-Kriterien [97]

Die folgende Tabelle zeigt die Beobachtungszeiträume bzw. den Zeitraum des Follow-up der FIRE-Studie:

Tabelle 15: Beobachtungszeiträume / Follow-up

	FUFIRI (n=238)	mIROX (n=241)	Gesamt (n=479)
Follow-up [Monate]	19.8	17.2	18.7

Die Tabelle 16 zeigt die Anzahl der verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum.

Tabelle 16: Anzahl verstorbener Patienten im Beobachtungszeitraum

	FUFIRI (n=238)		mIROX (n=241)		Gesamt (n=479)		P-Wert (Chi-Quadrat)
	n=	%	n=	%	n=	%	
Anzahl verstorbener Patienten	171	71.8	165	68.5	336	70.1	p=0.418

Insgesamt sind im Beobachtungszeitraum 336 der 479 Patienten verstorben (70.1 %). Im FUFIRI Arm waren dies 171 (71.8 %) und im mIROX Arm 165 (68.5 %) Patienten. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl verstorbener Patienten zwischen den Therapiearmen (p=0.418).

Tabelle 17 zeigt die absolute sowie die mediane Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen angegeben. Die Spannweite innerhalb der Therapiearme ist ebenfalls aufgeführt.

Tabelle 17 Anzahl applizierter Chemotherapiezyklen

Anzahl applizierter Chemotherapiezyklen	FUFIRI (n=238)	mIROX (n=241)	Gesamt (n=479)
Absolut	841	716	1557
Median	2	2	2
Spannweite	1 – 10	1 – 10	1 – 10

Im FUFIRI Arm wurden insgesamt 841 und im mIROX Arm 716 Chemotherapiezyklen appliziert. Dies entspricht 1557 Zyklen in der FIRE-Studie. Median wurden jeweils 2 Therapiezyklen bei einer Spannweite von 1 bis 10 in beiden Therapiearmen verabreicht.

Tabelle 18 zeigt die Anzahl durchgeführter Therapiezyklen pro Zeitpunkt (nach Zyklusnummer). Die Tabelle gibt Aufschluss wie viele Zyklen zu welchem Zeitpunkt durchgeführt wurden.

Tabelle 18: Anzahl dokumentierter Therapiezyklen

Anzahl dokumentierter Therapiezyklen	FUFIRI (n=238)		miROX (n=241)		Gesamt (n=479)	
	n=	%	n=	%	n=	%
k. Angabe	4	0.5	3	0.4	7	0.4
Zyklus 1	234	27.8	238	33.2	472	30.3
Zyklus 2	196	23.3	179	25.0	375	24.1
Zyklus 3	159	18.9	130	18.2	289	18.6
Zyklus 4	107	12.7	81	11.3	188	12.1
Zyklus 5	64	7.6	42	5.9	106	6.8
Zyklus 6	43	5.1	23	3.2	66	4.2
Zyklus 7	17	2.0	10	1.4	27	1.7
Zyklus 8	10	1.2	6	0.8	16	1.0
Zyklus 9	4	0.5	2	0.3	6	0.4
Zyklus 10	3	0.4	2	0.3	5	0.3
Gesamt	841	100.0	716	100.0	1557	100.0

Mehr als die Hälfte aller durchgeführten Chemotherapiezyklen fand zum Zeitpunkt von Zyklus 1 oder 2 statt. Etwa 85 % aller Chemotherapiezyklen im Rahmen der Studie waren zum Zeitpunkt von Zyklus 4 bereits appliziert. Lediglich rund 3.4 % der Chemotherapiezyklen fand nach Zyklus 7 statt. Zur besseren Übersicht sind die Inhalte von Tabelle 18 nochmals in Form eines Balkendiagramms in Abbildung 11 dargestellt.

Abbildung 11: Anzahl dokumentierter Therapiezyklen

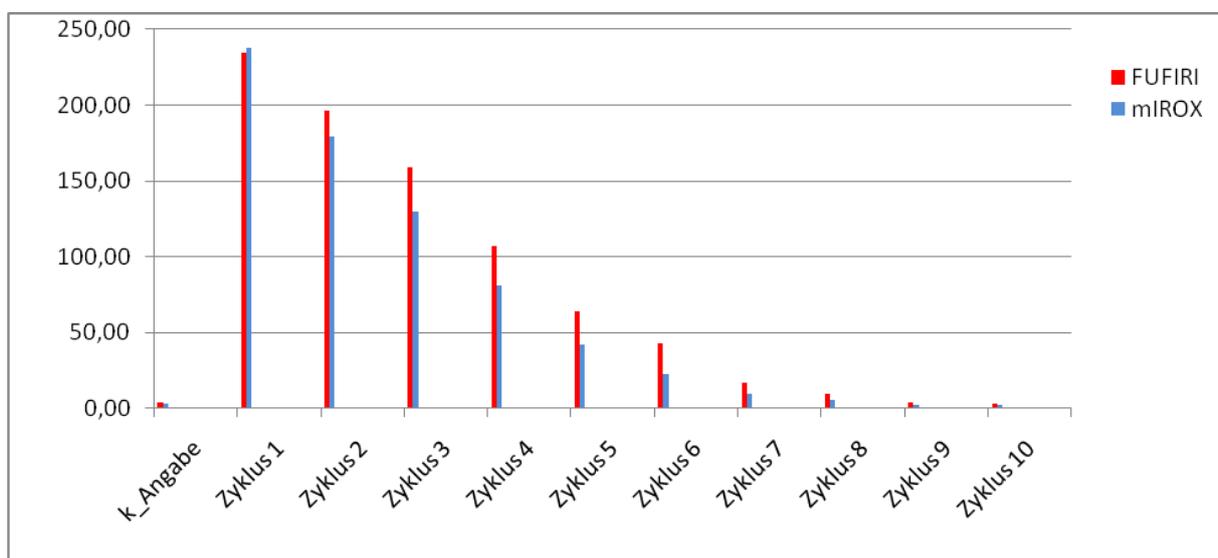


Abbildung 11 zeigt den in Tabelle 17 und 18 gezeigten Zusammenhang nochmals graphisch. Bezogen auf die Patienten bedeutet dies, dass nur etwa die Hälfte drei und mehr Zyklen erhalten hatten. Außerdem war es im mIROX-Arm zu einem stärkeren Abfallen der Zyklusapplikationen gekommen.

Folgende Tabelle zeigt die mediane Dauer der Chemotherapie sowie die Spannweite nach Therapiearm:

Tabelle 19: Dauer der Chemotherapie

Dauer der Chemotherapie	FUFIRI (n=238)	mIROX (n=241)
Median [Monate]	5.2	4.7
Spannweite [Monate]	0 – 18.2	0 – 19.0

Insgesamt betrug die mediane Dauer der Chemotherapie 5.2 Monate im FUFIRI Arm und 4.7 Monate unter mIROX Therapie. Die Spannweite betrug 0 bis 18.2 bzw. 0 bis 19.0 Monate.

3.1.2. Patientencharakteristik

3.1.2.1. Patientenmerkmale

Folgende Tabelle stellt die Patienten des Full Analysis Set-Kollektivs (n=479), unterteilt in die beiden Behandlungsarme in den wichtigsten Kriterien dar:

Tabelle 20: Patientencharakteristik

Patientencharakteristik	FUFIRI (n=238)		miROX (n=241)		p-Wert
	n=	%	n=	%	
Geschlecht					
männlich	158	66.4	177	73.4	0.09
weiblich	80	33.6	64	26.6	
Alter [Jahre]					
Median (Spannweite)	63 (32-79)		63 (21-79)		0.75
Karnofsky Performance Status					
100%	118	49.6	118	49.0	0.89
70-90%	120	50.4	123	51.0	
Primärtumor					
Kolon	138	58.0	149	61.8	0.23
Rektum	100	42.0	92	38.2	
Adjuvante Vorbehandlung					
Ja	70	29.4	67	27.8	0.69
Nein	168	70.6	174	72.2	
Zeit von Diagnose bis zur Randomisation [Monate]					
Median (Spannweite)	2.1 (0-151)		2.4 (0-120)		0.88
Zeit von Diagnose bis zur Randomisation					
< 3 Monate					0.58
≥ 3 Monate	132	55.5	128	53.1	
	106	44.5	113	46.9	
T- Stadium					
T1 / T2	16	6.7	27	11.2	0.10*
T3 / T4	208	87.4	204	84.7	
NA	14	5.9	10	4.1	
N-Stadium					
Nodal negativ	63	26.5	59	24.5	0.52*
Nodal positiv	153	64.3	164	68.0	
NA	22	9.2	18	7.5	
Anzahl der Metastasen					
1	135	56.7	151	62.7	0.17*
≥ 2	101	42.4	87	36.1	
NA	2	0.8	3	1.2	
Metastasenlokalisierung					
Leber	200	84	204	85	0.900
Leber ausschließlich	114	48	134	56	0.100
Lunge	52	22	30	12	0.007
Lymphknoten	25	11	24	10	0.881
Knochen	10	4	8	3	0.639
Andere	34	14	40	17	0.528
NA	1	0.4	5	2	0.216
LDH					
≤ 240 U/l	137	57.6	139	57.7	0.98
> 240 U/L	101	42.4	102	42.3	
CEA					
≤ ULN	49	20.6	44	18.3	0.33*
> ULN	157	66.0	170	70.5	
NA	32	13.4	27	11.2	
Alkalische Phosphatase					
≤ ULN	127	53.4	129	53.5	0.94*
> ULN	89	37.4	95	39.4	
NA	22	9.2	17	7.1	
Leukozyten					
< 8.000	128	53.8	143	59.3	0.35*
≥ 8.000	102	42.9	94	39.0	
NA	8	3.3	4	1.7	

* ohne NA berechnet

Die Patientencharakteristiken der beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Randomisation sind weitgehend ausgeglichen verteilt.

3.2. Evaluierung der Toxizität

3.2.1. Unerwünschte Ereignisse - Adverse Events (AE)

In Tabelle 21 ist die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Adverse Events) nach Art des Ereignisses und CTC Grad I bis IV aufgeführt.

Tabelle 21: Anzahl der Patienten mit Adverse Event (AE) CTC Grad I, II, III und IV

Anzahl der Patienten mit AEs	FUFIRI				miROX			
	CTC GRAD				CTC GRAD			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Leukozytopenie	63	42	7	3	65	59	18	3
Anämie	102	51	6	1	97	70	6	2
Thrombozytopenie	23	4	1	.	57	16	5	.
Neutrop. Fieber	5	1	5	.	4	1	7	.
Fieber	15	23	4	.	25	21	6	.
Übelkeit	78	84	11	.	81	91	19	1
Erbrechen	66	60	7	.	68	65	7	2
Diarrhö (früh)	42	37	8	2	53	42	12	5
Diarrhö (spät)	56	61	33	12	43	75	59	13
Obstipation	33	13	5	.	31	10	2	.
Mundschleimhaut	46	12	2	.	55	15	3	.
Alopezie	48	20	.	/	52	28	.	/
Haut	32	9	1	.	28	9	1	.
Schmerzen	60	31	4	1	60	41	8	2
Dyspnoe	15	6	4	.	26	10	2	.
cholinerg. Syndrom	17	4	.	.	25	3	1	1
Neurotoxizität	21	11	.	.	75	35	5	.
andere AE	92	54	8	.	64	42	16	4
AE Gesamt	814	523	106	19	909	633	177	33

Zur besseren Übersicht sind in den folgenden beiden Tabellen 21 und 22 die Patienten mit Adverse Event nach Ereignis CTC Grad I + II sowie III + IV separat dargestellt:

Tabelle 22: Anzahl der Patienten mit Adverse Event (AE) CTC Grad I + II

Anzahl der Patienten mit AEs CTC Grad I + II	FUFIRI		mIROX		p-Wert (Fishers-Exact-Test)
	n=238		n=241		
	CTC GRAD I + II		CTC GRAD I + II		
	n =	%	n=	%	
Leukozytopenie	105	44.1	124	51.5	0.120
Anämie	153	64.3	167	69.3	0.286
Thrombozytopenie	27	11.3	73	30.3	<0.001
Neutrop. Fieber	6	2.5	5	2.1	0.770
Fieber	38	16.0	46	19.1	0.401
Übelkeit	162	68.0	172	71.4	0.486
Erbrechen	126	52.9	133	55.2	0.647
Diarrhö (früh)	79	33.2	95	39.4	0.183
Diarrhö (spät)	117	49.2	118	49.0	1.000
Obstipation	46	19.3	41	17.0	0.554
Mundschleimhaut	58	24.4	70	29.0	0.258
Alopezie	68	28.6	80	33.2	0.279
Haut	41	17.2	37	15.4	0.621
Schmerzen	91	38.2	101	41.9	0.456
Dyspnoe	21	8.8	36	14.9	0.048
cholinerg. Syndrom	21	8.8	28	11.6	0.366
Neurotoxizität	32	13.4	110	45.6	<0.001
andere AE	146	61.3	106	44.0	<0.001
AE Gesamt	1337	-	1542	-	-

Im mIROX Arm traten Thrombozytopenien Grad I und II signifikant häufiger auf als unter FUFIRI Therapie (73 vs. 27 Patienten bzw. 30.3 vs. 11.3 %; $p < 0.001$). Das Symptom Dyspnoe Grad I und II trat unter mIROX Therapie signifikant häufiger auf, als unter FUFIRI Therapie (36 vs. 21 Patienten; 14.9 vs. 8.8 %; $p = 0.048$). Neurologische Adverse Events traten bei 32 Patienten im FUFIRI (13.4 % der Patienten) und bei 110 Patienten im mIROX Arm (45.6 % der Patienten) auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.001$). Dagegen traten unter FUFIRI Therapie andere, nicht näher bezeichnete Adverse Events bei insgesamt 146 Patienten (61.3 %) vs. 106 Patienten (44.0 %) im mIROX Arm häufiger auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.001$).

In der folgenden Tabelle wird die Anzahl der Patienten mit Adverse Event nach Ereignis und CTC Grad III und IV zusammengefasst:

Tabelle 23: Anzahl der Patienten mit Adverse Event (AE) CTC Grad III + IV

Anzahl der Patienten mit AEs CTC Grad III + IV	FUFIRI n=238		mIROX n=241		p-Wert (Fishers-Exact-Test)
	CTC GRAD III + IV		CTC GRAD III + IV		
	n=	%	n=	%	
Leukozytopenie	10	4.2	21	8.7	0.062
Anämie	7	2.9	8	3.3	1.000
Thrombozytopenie	1	0.4	5	2.1	0.216
Neutrop. Fieber	5	2.1	7	2.9	0.771
Fieber	4	1.7	6	2.5	0.751
Übelkeit	11	4.6	20	8.3	0.137
Erbrechen	7	2.9	9	3.7	0.800
Diarrhö (früh)	10	4.2	17	7.0	0.234
Diarrhö (spät)	45	18.9	72	29.9	0.006
Obstipation	5	2.1	2	0.8	0.283
Mundschleimhaut	2	0.8	3	1.2	1.000
Alopezie	-	-	-	-	-
Haut	1	0.4	1	0.4	1.000
Schmerzen	5	2.1	10	4.1	0.294
Dyspnoe	4	1.7	2	0.8	0.448
cholinerg. Syndrom	0	0.0	2	0.8	0.499
Neurotoxizität	0	0.0	5	2.1	0.061
andere AE	8	3.4	20	8.3	0.031
AE Gesamt	125	52.5	210	87.1	<0.001

Eine Leukozytopenie Grad III oder IV trat unter mIROX Therapie häufiger auf als im FUFIRI Arm (21 vs. 10 Patienten, entsprechend 8.7 vs. 4.2 % der Patienten). Der Unterschied ist statistisch knapp nicht signifikant ($p=0.062$). Eine verzögerte Diarrhö (Spät-Diarrhö) trat bei 45 Patienten im FUFIRI Arm (18.9 %) und bei 72 Patienten im mIROX Arm (29.9 %) auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.006$). Neurologische Adverse Events mit CTC Grad III oder IV traten unter FUFIRI Therapie nicht auf, während im mIROX Arm insgesamt 5 Patienten (2.1 %) gemeldet wurden. Der Unterschied verfehlt das statistische Signifikanzniveau knapp mit $p=0.061$. Nicht näher bezeichnete AEs Grad III oder IV traten unter mIROX signifikant häufiger auf (20 vs. 8 Patienten; entsprechend 8.3 vs. 3.4 % der Patienten; $p=0.031$). Insgesamt wurden AEs Grad III und IV bei 52.5 % der Patienten im FUFIRI Arm und bei 87.1 % der Patienten im mIROX Arm gemeldet ($p<0.001$).

Nachdem beispielsweise Diarrhö Grad II für den Patienten bereits bis zu 6 wässrige Stühle bedeuten können ist zur Übersicht in der folgenden Tabelle nochmals die Anzahl der Patienten mit Adverse Event Grad I bis IV zusammengefasst:

Tabelle 24: Anzahl der Patienten mit Adverse Event (AE) CTC Grad I bis IV (Gesamt)

Anzahl der Patienten mit AEs CTC Grad I – IV	FUFIRI n=238		mIROX n=241		p-Wert (Fishers-Exact-Test)
	CTC GRAD I – IV		CTC GRAD I – IV		
	n=	%	n=	%	
Leukozytopenie	115	48.3	145	60.2	0.010
Anämie	160	67.2	175	72.6	0.232
Thrombozytopenie	28	11.8	78	32.4	<0.001
Neutrop. Fieber	11	4.6	12	5.0	1.000
Fieber	42	17.6	52	21.6	0.302
Übelkeit	173	72.7	192	79.7	0.086
Erbrechen	133	55.9	142	58.9	0.519
Diarrhö (früh)	89	37.4	112	46.5	0.052
Diarrhö (spät)	162	68.1	190	78.8	0.010
Obstipation	51	21.4	43	17.8	0.358
Mundschleimhaut	60	25.2	73	30.3	0.222
Alopezie	68	28.6	80	33.2	0.279
Haut	42	17.6	38	15.8	0.625
Schmerzen	96	40.3	111	46.1	0.231
Dyspnoe	25	10.5	38	15.8	0.105
cholinerg. Syndrom	21	8.8	30	12.4	0.236
Neurotoxizität	32	13.4	115	47.7	<0.001
andere AE	154	64.7	126	52.3	0.007
AE Gesamt	1462	-	1752	-	-

Leukozytopenien traten mit 115 (48.3 %) versus 145 Patienten (60.2 %) unter mIROX Therapie signifikant häufiger auf als unter FUFIRI Therapie (p=0.010). Ebenso waren Thrombozytopenien Grad I bis IV unter mIROX mit 78 Patienten (32.4 %) signifikant häufiger als im FUFIRI Arm (28 Patienten, 11.8 %; p<0.001). Verzögerte Diarrhoen (Spät-Diarrhö) traten insgesamt unter mIROX Therapie signifikant häufiger auf als unter FUFIRI Therapie (190 vs. 162 Patienten, bzw. 78.8 vs. 68.1 %; p<0.001). Hinsichtlich der neurologischen Adverse Events Grad I bis IV gab es ebenfalls eine signifikante Häufung unter mIROX Therapie: Im mIROX Arm wurden 115 Patienten (47.7 % der

Patienten) gemeldet, während es unter FUFIRI Therapie nur 32 Patienten waren (13.4 %; $p < 0.001$). Nicht näher bezeichnete Adverse Events (Andere AE) Grad I bis IV wurden dagegen unter FUFIRI Therapie signifikant häufiger dokumentiert (154 vs. 126 Patienten, bzw. 64.7 vs. 52.3 % der Patienten; $p = 0.007$).

3.2.1.1. Hämatologische Toxizität

Zusammenfassend waren unter mIROX Therapie Patienten mit hämatologischen Toxizitäten wie Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie und neutropenisches Fieber sowohl Grad I und II als auch Grad III und IV häufiger (Tabelle 22 und 22). Zusammengefasst waren Patienten mit Grad I bis IV Leukozytopenien und Thrombozytopenien statistisch signifikant häufiger unter mIROX Therapie ($p = 0.010$ bzw. $p < 0.001$, Tabelle 24).

3.2.1.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Bei den nicht-hämatologischen Toxizitäten stehen gastrointestinale und neurologische Adverse Events im Vordergrund. Verzögerte Diarrhoen (sog. Spät-Diarrhö) Grad III und IV waren unter mIROX Therapie signifikant häufiger aufgetreten als unter FUFIRI Therapie (72 vs. 45 Patienten; $P = 0.006$, Tabelle 23). Auch in der Zusammenfassung von Grad I bis IV waren Spät-Diarrhoen signifikant häufiger unter mIROX (190 vs. 162 Patienten; $p = 0.010$, Tabelle 24).

Neurologische Adverse Events Grad I und II waren unter mIROX mit 110 versus 32 Patienten signifikant häufiger als unter FUFIRI ($p < 0.001$) (Tabelle 20). Grad III und IV Events waren insgesamt selten, jedoch wiederum unter mIROX mit 5 versus 0 Patienten im mIROX Arm häufiger. In der Zusammenfassung der Grad I-IV Toxizitäten (Tabelle 23) ergibt dies eine signifikante Häufung von Patienten mit neurologischen Adverse Events (115 vs. 32 bzw. 47.7 % vs. 13.4 % der Patienten; $p < 0.001$).

3.2.2. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Serious Adverse Events (SAE)

Tabelle 25: Anzahl der Patienten mit Serious Adverse Events (SAE)

SAE ja / nein	FUFIRI		mIROX		Gesamt		p=Wert
	n=	%	n=	%	n=	%	
SAE	70	29.4	80	33.2	150	31.3	0.372
Kein SAE	168	70.6	161	66.8	329	68.7	
Gesamt	238	100.0	241	100.0	479	100.0	

Insgesamt kam es bei rund 31 % der Studienpatienten zu einem Serious Adverse Event. SAE's traten im mIROX Arm häufiger auf als im FUFIRI Arm ($n = 80$ vs. $n = 70$). Eine statistische Signifikanz wurde dabei nicht erreicht ($p = 0.372$).

In der folgenden Tabelle wird die absolute Anzahl der SAE's nach WHO-ART Body System, d.h. nach den jeweiligen Organ- und Funktionssystemen in den jeweiligen Studienarmen aufgelistet [138].

Tabelle 26: Absolute Anzahl von Serious Adverse Events nach WHO-ART Body System

Absolute Anzahl von Serious Adverse Events (SAE) Störungen des / der	FUFIRI n=122		miROX n=177		Gesamt n=299	
	n=	%	n=	%	n=	%
Gastrointestinalen Systems	49	40.2	76	42.9	125	41.8
Körperfunktion – Gesamtfunktion	33	27.0	41	23.2	74	24.7
Metabolische und nutritive	5	4.1	8	4.5	13	4.3
Leber und der Gallenwege	4	3.3	8	4.5	12	4.0
Respiratorischen Systems	5	4.1	7	4.0	12	4.0
Weißer Blutzellen und RES	3	2.5	9	5.1	12	4.0
Thrombozyten, Blutungen, Gerinnung	6	4.9	5	2.8	11	3.7
Abwehrfunktionssystem	6	4.9	3	1.7	9	3.0
Renalen Ausscheidungsfunktion	2	1.6	4	2.3	6	2.0
Kardiovaskuläres System – Allgemein	1	0.8	4	2.3	5	1.7
Muskuloskeletales System	1	0.8	3	1.7	4	1.3
Psychiatrischer Art	1	0.8	2	1.1	3	1.0
Herzfrequenz und –rhythmus	1	0.8	2	1.1	3	1.0
Haut und Hautanhangsgebilde	2	1.6	.	.	2	0.7
Sinnesfunktionssystem, andere	.	.	2	1.1	2	0.7
Myo-/ Endo-/ Perikard & Klappensystem	.	.	1	0.6	1	0.3
Zentrales & peripheres Nervensystem	1	0.8	.	.	1	0.3
Rote Blutzelllinie	.	.	1	0.6	1	0.3
Fortpflanzung, weibliche Patienten	.	.	1	0.6	1	0.3
Vaskuläres System (extrakardial)	1	0.8	.	.	1	0.3
Andere	1	0.8	.	.	1	0.3
Gesamt	122	100.0	177	100.0	299	100.0

Mit fast 42 % ist das Gastrointestinale System bei einem SAE in der FIRE Studie analog zu den Adverse Events (siehe 3.2.1) am häufigsten betroffen. Im FUFIRI Arm waren 49 und im miROX Arm 76 SAE's gemeldet worden. Hämatologische Toxizitäten waren innerhalb der SAEs deutlich seltener als bei den AEs. Hier waren Störungen der weißen Blutzellen mit 12 SAEs und Gerinnungsstörungen / Thrombozytopenien mit 11 Fällen gemeldet worden. Insgesamt kam es bei 479 Studienpatienten zu 299 SAE's wovon 122 im FUFIRI und 177 im miROX Arm auftraten.

3.2.3. Die 60-Tagesmortalität in der FIRE-Studie

In Tabelle 27 ist die Anzahl der Patienten, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn verstorben sind, nach Therapiearm aufgeführt.

Tabelle 27: 60-Tagesmortalität in der FIRE-Studie

60-Tagesmortalität	FUFIRI		mIROX		Gesamt		p-Wert
	n=	%	n=	%	n=	%	
lebend	225	94.5	230	95.4	455	95.0	.680
verstorben	13	5.5	11	4.6	24	5.0	
Gesamt	238	100.0	241	100.0	479	100.0	

Es resultiert eine 60-Tagesmortalität in der gesamten Studie von 5.0 % (n=24). Auf die jeweiligen Therapiearme entfallen 5.5 % (n=13) für die Referenztherapie mit FUFIRI und 4.6 % (n=11) für den experimentellen mIROX Arm. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieprotokollen (p= 0.680).

3.2.3.1. Patientencharakteristik

Die Patienten, die innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiebeginn verstorben sind (n=24) werden in der folgenden Tabelle charakterisiert und verglichen:

Tabelle 28: Patientencharakteristik 60-Tagesmortalität

	FUFIRI		miROX		Gesamt		p-wert
	n=13	%	n=11	%	n=24	%	
Geschlecht							
männlich	12	92.3	7	63.6	19	79.2	0.142
weiblich	1	7.7	4	36.4	5	20.8	(Fisher)
Alter, Median [Jahre]	66	-	65	-	66	-	0.556
Spannweite	44-74	-	47-70	-	44-74	-	(ANOVA)
Anzahl der Zyklen							
Median	1.0	-	1.0	-	1,00	-	0.369
Spannweite	1-2	-	-	-	1-2	-	(ANOVA)
Anzahl der Applikationen							
Median	3.0	-	2.0	-	2,50	-	0.123
Spannweite	1-7	-	1-5	-	1-7	-	(ANOVA)
Karnofsky (KPS)							
Median	80	-	80	-	80	-	0.801
Spannweite	70-100	-	70-100	-	70-100	-	(ANOVA)
Karnofsky							
= 100	2	15.4	2	18.2	4	16.7	1.000
< 100	11	84.6	9	81.8	20	83.3	(Fisher)
LDH							
<240 U/l	5	38.5	4	36.4	9	37.5	1.000
>240 U/l	8	61.5	6	54.5	14	58.3	(Fisher)
unbekannt	-	-	1	9.1	1	4.2	
Adjuvante Chemotherapie / Radiotherapie							
Ja	6	42.6	1	9.1	7	29.2	0.078
Nein	7	53.8	10	90.9	17	70.8	(Fisher)
CEA							
< 200 ng/ml	6	46.2	8	72.7	14	58.3	0.659
>200 ng/ml	5	38.5	3	27.3	8	37.3	(Fisher)
unbekannt	2	15.4	-	-	2	8.3	
Primärtumor							
Kolon	8	61.5	7	63.6	15	62,5	1.000
Rektum	5	38.5	4	36.4	9	37.5	(Fisher)
T-Stadium des Primärtumors							
T1 / T2	2	15.4	-	-	2	8.3	0.476
T3 / T4	9	69.2	11	100.0	20	83.3	(Fisher)
unbekannt	2	15.4	-	-	2	8.3	
N-Stadium							
Nodal negativ	3	23.1	2	18.2	5	20.8	0.635
Nodal positiv	7	53.8	9	81.8	16	66.7	(Fisher)
unbekannt	3	23.1	-	-	3	12.5	
Metastasen-Lokalisationen							
Lunge	6	46.2	2	18.2	8	33.3	0.211
Leber	11	84.6	9	81.8	20	83.3	1.000
LK	4	30.8	3	27.3	7	29.2	1.000
Andere	3	23.1	1	9.1	4	16.7	0.596 (Fisher)
Anzahl Met. Manifestationen							
1	5	38.5	7	63.6	12	50.0	0.414
≥2	8	61.5	4	36.4	12	50.0	(Fisher)
Anzahl der Metastasen							
≤2	8	61.5	7	63.6	15	62.5	1.000
>2	5	38.5	4	36.4	9	37.5	(Fisher)
Anzahl der Metastasen							
Median	2.0	-	2.0	-	2.0	-	0.319
Spannweite	1-13	-	1-4	-	1-13	-	(Fisher)
Metastasendiagnose							
Synchron	7	53.8	8	72.7	15	62.5	0.432
Metachron	6	46.2	3	27.3	9	37.5	(Fisher)

Tabelle 28 zeigt die Patienten, die innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiebeginn verstorben sind in einer Übersicht nach Patientenmerkmalen und -daten.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen hinsichtlich Geschlecht, Alter, Anzahl der Zyklen und durchgeführten Chemotherapieapplikationen, Karnofsky Performance Score, LDH im Serum, Adjuvante Vortherapie, CEA im Serum, Lokalisation und TNM-Stadium des Primärtumors. Weiterhin unterscheiden sich die beiden Therapiearme nicht signifikant hinsichtlich der Metastasenlokalisationen und deren Anzahl, der genauen Anzahl aller Metastasen und dem zeitlichen Abstand zur Diagnose der Metastasierung.

3.2.3.2. Todesursachen

Die folgende Tabelle zeigt spezielle Daten zur 60-Tagesmortalität geschichtet nach den Therapiearmen:

Tabelle 29: Daten zur 60-Tagesmortalität

	FUFIRI	mIROX	Gesamt	p-Wert
	n=13	n=11	n=24	
Anzahl der Tage in der Studie (Zeit zwischen 1. Therapie bis Tod)				
Median	43	27	36	0.229
Spannweite	(16-60)	(11-55)	(11-60)	
Anzahl der Zyklen, Median	1	1	1	0.369
Anzahl der Applikationen, Median	3.0	2.0	2.5	0.123
Spannweite	(1-7)	(1-5)	(1-7)	
Intervall zwischen letzter Chemotherapie und Beginn der Symptome / Tod, Median	13	13	13	0.958
Spannweite	(6-46)	(5-55)	(5-55)	

Die Anzahl der Tage, die ein Patient zwischen Therapiebeginn und Todestag an der Studie teilgenommen hat unterscheidet sich mit Median 43 Tagen im FUFIRI-Arm und 27 Tagen im mIROX-Arm. Statistische Signifikanz wird dabei nicht erreicht ($p=0.229$). Alle Patienten sind innerhalb des ersten Zyklus verstorben, wobei zwischen einer und sieben Chemotherapieapplikationen durchgeführt wurden. Im FUFIRI-Arm werden Median drei und im mIROX-Arm zwei Applikationen verabreicht ($p=0.123$).

Das Zeitintervall zwischen Auftreten von Symptomen bzw. dem Tod und dem letzten vorangegangenen Chemotherapie Tag betrug in beiden Therapiearmen Median 13 Tage. Die Spannweite reicht dabei von 5 bis 55 Tagen.

Die genauen Todesursachen innerhalb der 60-Tagesmortalität und der Zusammenhang mit Therapie oder Grunderkrankung sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 30: Todesursachen der 60-Tagesmortalität

Todesursachen der 60-Tagesmortalität	FUFIRI		mIROX		Gesamt		p-Wert
	n=13	%	n=11	%	n=24	%	
Tod in Zusammenhang mit der Therapie möglich, davon:	3	23.1	4	36.4	7	29.2	0.659 (Fisher)
GI-Syndrom*	0	0.0	1	9.1	1	4.2	
Sepsis	1	7.7	1	9.1	2	8.3	
GI-Syndrom + Sepsis	2	15.4	2	18.2	4	16.7	
Tod ohne Zusammenhang mit der Therapie, davon:	10	76.9	7	63.6	17	70.8	
Tod in Folge der Grunderkrankung	5	38.5	7	63.6	12	50.0	
Thrombembolisches Ereignis	2	15.4	0	0.0	2	8.3	
Andere	3	23.1	0	0.0	3	12.5	

*GI-Syndrom = Gastrointestinales Syndrom

Todesursachen, die möglicherweise mit der Therapie in Zusammenhang stehen, traten insgesamt 7-mal auf. Es entfallen dabei 4 auf den FUFIRI-Arm und 3 auf den mIROX-Arm. Häufigste Todesursache stellte hierbei das Gastrointestinale Syndrom zusammen mit der Komplikation einer Sepsis dar (jeweils 2-mal je Therapiearm). Sepsis allein trat einmal je Therapiearm und ein GI-Syndrom einmal im mIROX-Arm auf.

Todesursachen, die nicht in Zusammenhang mit der Therapie stehen traten mit insgesamt 17 Fällen häufiger auf als mögliche therapieassoziierte Todesfälle. In 12 Fällen wurde die Todesursache in Zusammenhang mit der Grunderkrankung gesehen (5 Patienten im FUFIRI- und 7 Patienten im mIROX-Arm). Im FUFIRI-Arm traten zwei Thrombembolische Ereignisse (Stammhirninsult und rezidivierende Lungenembolien) auf, die jedoch nicht in kausalem Zusammenhang mit der durchgeführten Therapie standen. Bei zwei Patienten im FUFIRI-Arm war die genaue Todesursache nicht zu ermitteln. Ein Patient beging Suizid (FUFIRI-Arm). Diese drei Patienten werden untere „Andere“ in der Tabelle zusammengefasst.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen hinsichtlich eines Todesursachenzusammenhangs mit der Therapie konnte nicht gezeigt werden ($p=0.659$).

3.2.3.2.1. Kausalzusammenhang der Todesfälle mit der Studienmedikation

Zusätzlich zur Todesursachenangabe wurde der auf jedem SAE-Bogen analog zu Kapitel 2.2.3.2, durch den Prüfarzt bewertete Kausalzusammenhang mit der Medikation ausgewertet.

Tabelle 31: Die 60-Tagesmortalität nach Kausalzusammenhang

Kausalzusammenhang	FUFIRI		mIROX		Gesamt		p-Wert
	n=13	%	n=11	%	n=24	%	
Kein Zusammenhang unwahrscheinlich	3	23.1	6	54.5	9	37.5	0.201
möglich	0	0.0	1	9.1	1	4.2	0.458
wahrscheinlich	1	7.7	3	27.3	4	16.7	0.300
Nicht zu ermitteln	2	15.4	0	0.0	2	8.3	0.482

Kein Zusammenhang zwischen Studienmedikation und Tod wurde bei 3 Patienten im FUFIRI-Arm und 6 Patienten im mIROX-Arm gesehen. Bei 7 Patienten im FUFIRI-Arm und bei 1 Patient im mIROX-Arm wurde außerdem der Zusammenhang als unwahrscheinlich bewertet ($p=0.033$). Ein kausaler Zusammenhang zwischen Studienmedikation und Tod innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn im mIROX-Arm wurde bei einem Patienten als möglich und bei drei Patienten als wahrscheinlich eingestuft ($p=0.300$). Im Referenztherapie-Arm mit FUFIRI Protokoll wurde insgesamt ein Patient mit einem wahrscheinlichen Kausalzusammenhang identifiziert ($p=0.458$). Bei den verbleibenden 2 Patienten des FUFIRI Arms konnte ein Kausalzusammenhang aufgrund fehlender Angaben zur Todesursache auf dem SAE-Bogen nicht ermittelt werden ($p=0.482$). Bei dem Patienten mit Todesursache „Suizid“ (Tabelle 30: „Andere“) wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen, deshalb erscheint dieser Patient bei „andere“ und „kein Zusammenhang“. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen gibt es lediglich bei den Patienten mit unwahrscheinlichem Zusammenhang (7 vs. 1 Patient; $p=0.033$).

3.2.3.3. Prognostische Faktoren

3.2.3.3.1. Univariate binär logistische Regressionsanalyse

Der erste Schritt zur Identifikation von prognostischen Faktoren ist die univariate Analyse. In einer binär logistischen Regressionsanalyse wird die prognostische Vorhersagekraft für das Auftreten des Ereignisses „Tod innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn“ getestet.

Tabelle 32: Univariat binär logistische Regressionsanalyse für die 60-Tagesmortalität

	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Exp(B) / Odds Ratio	95% KI für Exp(B)
Alter	0.348	0,024	1,025	0,974 – 1,078
Geschlecht	0.316	-0,514	0,598	0,219 – 1,635
Primärtumor (Kolon / Rektum)	0.728	-0,134	0,875	0,411 – 1,863
Karnofsky Performance Status (KPS)	0.001	-0,064	0,938	0,901 – 0,976
Gewicht	0.698	-0,006	0,994	0,967 – 1,023
BMI	0.888	0,001	1,001	0,991 – 1,010
OP Primärtumor	0.693	0,411	1,508	0,196 – 11,579
Adjuvante Radiotherapie	0.351	0,600	1,823	0,517 – 6,429
Adjuvante Chemotherapie	0.642	-0,239	0,787	0,287 – 2,156
T1 / T2 vs. T3 / T4	0.612	0,286	1,331	0,441 – 4,020
Lymphknotenstatus des Primärtumors	0.232	0,457	1,579	0,746 – 3,342
CEA	0.442	0,000	1,000	0,999 – 1,000
Ln CEA	0.438	0,073	1,075	0,895 – 1,292
LDH	<0.001	0,002	1,002	1,001 – 1,002
Ln LDH	0.017	0,584	1,793	1,111 – 2,893
AP	0.043	0,001	1,001	1,001 – 1,002
Ln AP	0.446	0,105	1,111	0,848 – 1,455
Hb	0.274	-0,090	0,914	0,779 – 1,074
Ln Hb	0.290	-0,869	0,419	0,084 – 2,099
Thrombozyten	0.397	0,001	1,001	0,998 – 1,004
Ln Thrombozyten	0.861	0,092	1,096	0,392 – 3,067
Leukozyten	<0.001	0,215	1,240	1,123 – 1,370
Ln Leukozyten	<0.001	2,197	9,002	2,810 – 28,837
CA 19-9	0.508	0,000	1,000	1,000 – 1,000
Ln CA 19-9	0.603	0,051	1,052	0,869 – 1,272
Anzahl Metastasenlokalisationen	0.228	0,297	1,346	0,830 – 2,182
Metastasenanzahl	0.827	-0,027	0,974	0,766 – 1,237
Anzahl Lebermetastasen	0.710	0,235	1,264	0,367 – 4,354
Synchrone / Metachrone Metastasierung	0.881	0,067	1,069	0,447 – 2,555

Als statistisch signifikant in der univariaten Analyse und damit potentiell relevant als prognostischer Faktor für die 60-Tagesmortalität wurden folgende Faktoren identifiziert:

- Karnofsky Performance Status (p= 0.001)
- LDH (p< 0.001)
- AP (p=0.043)
- Leukozyten (p<0.001)

3.2.3.3.2. Multivariate binär logistische Regressionsanalyse

Im Anschluss an die univariate Analyse wird als nächster Schritt eine multivariat logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Nach dem Einschlussverfahren werden die statistisch signifikanten Faktoren aus der univariaten Analyse (siehe 3.2.3.3.1) zusammengenommen analysiert.

Eine logarithmische Notierung der Laborwerte LDH und Leukozyten hat in der vorliegenden Analyse keinen Unterschied zeigen können, sodass mit numerischen (nicht-logarithmierten) Werten und der damit verbundenen größeren Streuung gerechnet wurde.

Die multivariat binär logistische Regressionsanalyse untersuchte alle in der vorangegangenen univariaten Analyse ermittelten Faktoren nach dem Einschlussverfahren und konnte die Faktoren Karnofsky (KPS), LDH und Leukozyten als unabhängige prognostische Faktoren identifizieren.

Tabelle 33: Multivariat binär logistische Regressionsanalyse für die 60-Tagesmortalität

	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Exp(B) / Odds Ratio	95% KI für Exp(B)
Karnofsky (KPS)	0.057	-0,047	0,954	0,909 – 1,001
LDH (U/l)	0.010	0,001	1,001	1,000 – 1,002
Leukozyten (10⁹/l)	0.006	0,169	1,184	1,050 – 1,334

Es resultieren als signifikante prognostische Faktoren für die 60-Tagesmortalität der Laborwert LDH und der Blutbildparameter Leukozyten. Ein höheres Risiko, innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiebeginn zu versterben, besteht also für Patienten mit hoher LDH und hohen Leukozytenwerten. Eine statistische Signifikanz für den Karnofsky Performance Status konnte knapp nicht gezeigt werden, da die Analyse nur grenzwertige Signifikanz (sog. borderline-significance mit $p=0.057$) ergab. Karnofsky Performance Status wurde aber aufgrund möglicher klinischer Relevanz für die 60-Tagesmortalität mit in die Tabelle aufgenommen. Ein niedriger KPS-Wert scheint dabei, wenn auch statistisch nicht signifikant, prognostisch ungünstig.

Desweiteren resultieren aus der durchgeführten Analyse folgende Risiken: Das Risiko, innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiebeginn zu versterben, erhöht sich jeweils um 1 % pro 10 Einheiten (U/l) LDH-Erhöhung. D.h. bei einer LDH-Wert-Erhöhung von 100 U/l steigt das Risiko, innerhalb der ersten 60 Therapietage zu versterben, demnach um 10 %. Erhöht sich der Wert der Leukozyten um eine Einheit (entsprechend 10⁹/l) steigt das Risiko um 18.4 %.

Folgende Tabelle fasst die untersuchten prognostischen Faktoren der 60-Tagesmortalitätspatienten zusammen:

Tabelle 34: Patientencharakteristik der Prognostischen Faktoren für die 60-Tagesmortalität

	FUFIRI		mIROX		Gesamt		p-Wert (ANOVA / Fisher)
	n=13	%	n=11	%	n=24	%	
Karnofsky							
Median	80	-	80	-	80	-	0.801
Spannweite	70-100		70-100		70-100		
Karnofsky							
90 - 100	5	38.5	5	45.5	10	41.7	1.000
70 - 80	8	61.5	6	54.5	14	58.3	
LDH							
<240 U/l	5	38.5	4	36.4	9	37.5	1.000
>240 U/l	8	61.5	6	54.5	14	58.3	
unbekannt	-	-	1	9.1	1	4.2	
Leukozyten [10 ⁹ /l]							
Median	9.5	-	9.7	-	9.6	-	0.748
Spannweite	4.5 – 25.5		5.9 – 24.0		4.5 – 25.5		

Auffallend ist, dass annähernd 60 % der Patienten einen Karnofsky Performance Status von 80 und schlechter aufweisen. Es ergibt sich für beide Therapiearme ein medianer Wert von 80. Nur jeweils 5 Patienten pro Arm (etwa 40 %) gehören zu den Patienten mit 90 und 100 Karnofsky Performance Status.

Die 60-Tagesmortalität in der FIRE Studie lässt sich abschließend durch die folgende Tabelle zusammenfassen:

Tabelle 35: Zusammenfassung der 60-Tagesmortalität in der FIRE-Studie

	FUFIRI n=238		mIROX n=241		Gesamt n=479	
	n=	%	n=	%	n=	%
Alle Todesfälle innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn	13	5.5	11	4.6	24	5.0
- davon in Zusammenhang mit der Therapie	3	1.3	4	1.7	7	1.5
- davon in Zusammenhang mit der Grunderkrankung	10	4.2	7	2.9	17	3.6

Es resultiert eine 60-Tagesmortalität in der gesamten Studie von 5.0 % (24 Patienten). Auf die jeweiligen Therapiearme entfallen 5.5 % (13 Patienten) für die Referenztherapie mit FUFIRI und 4.6 % (11 Patienten) für den experimentellen mIROX Arm. Der Anteil therapieassoziierter Todesfälle ist mit 1.3 % im FUFIRI und 1.7 % im mIROX Arm vergleichsweise gering. Der größte Anteil fällt auf die Grunderkrankung und die damit verbundenen Todesfälle (4.2 % vs. 2.9 %). In der FIRE-Studie sind somit krankheitsassoziierte Früh-todesfälle mehr als doppelt so häufig aufgetreten wie therapieassoziierte Früh-todesfälle.

3.3. Evaluierung der Effektivität

3.3.1. Gesamte Studienpatientenzahl / Gesamtauswertung

Die folgenden Analysen des gesamten Studienpatientenkollektivs basieren auf dem Patientenkollektiv des „Full-Analysis-Set“. Darin sind alle Patienten enthalten, die randomisiert wurden (n=479) und die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien vorweisen.

3.3.1.1. Ansprechen auf die First-Line Therapie

3.3.1.1.1. Bester Remissionsstatus und Ansprechraten

Die folgende Tabelle zeigt den besten Remissionsstatus des Full Analysis Set der FIRE-Studie getrennt nach den beiden Therapiearmen:

Tabelle 36: Bester Remissionsstatus

Bestes Ansprechen auf die First-Line Therapie	FUFIRI n=238		mIROX n=241		p-Wert
	n=	%	n=	%	
Komplette Remission (CR)	18	7.6	19	7.9	0.895
Partielle Remission (PR)	79	33.2	79	32.8	0.923
Gesamtes Ansprechen (CR+PR)	97	40.8	98	40.7	0.984
Stabile Erkrankung (SD)	95	39.9	65	27.0	0.003
Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + SD)	192	80.7	163	67.6	0.001
Progress der Erkrankung (PD)	19	8.0	37	15.4	0.012
unbekannt / nicht möglich	10	4.2	24	10.0	0.014
Tod unter Therapie	17	7.1	17	7.1	0.970

Von 479 randomisierten Patienten der FIRE-Studie konnte bei 411 Patienten ein Ansprechen auf die Therapie bewertet werden. Bei den fehlenden 68 Patienten wurde eine Bewertung entweder nicht durchgeführt (34 Patienten) oder die Patienten sind vor Evaluation des Ansprechens unter Therapie verstorben (34 Fälle).

Eine komplette Remission (CR) wurde bei 18 Patienten im FUFIRI-Arm und bei 19 Patienten im mIROX-Arm erreicht (p=0.895). Bei jeweils 79 Patienten sowohl im FUFIRI- als auch mIROX-Arm konnte eine partielle Remission (PR) gezeigt werden (p=0.923). Stabilität der Erkrankung (SD) wurde in insgesamt 158 Fällen festgestellt, davon 95 im FUFIRI-Arm und 65 im mIROX-Arm, die sich damit signifikant unterscheiden (p=0.003).

„Gesamtes Ansprechen“ definiert als komplette (CR) und partielle Remission (PR) konnte in 97 Fällen (40.8%) im FUFIRI-Arm und 98 Fällen (40.7%) im mIROX-Arm gezeigt werden. Beide Therapiearme unterscheiden sich dabei nicht signifikant ($p=0.984$).

Eine Kontrolle der Erkrankung durch die Therapie, d.h. komplette Remission (CR), partielle Remission (PR) und stabile Erkrankung (SD) zusammen, wurde bei 192 Patienten (80.7%) des FUFIRI-Arms und 163 Patienten (67.6%) des mIROX-Arms erreicht. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.001$).

Ein Progress der Erkrankung (PD) trat im mIROX-Arm bei 37 Patienten (15.4%) und im FUFIRI-Arm bei 19 Patienten (8.0%) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0.012$). Die Evaluation des Ansprechens war bei 10 (FUFIRI) vs. 24 Patienten (mIROX) nicht möglich. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.014$).

3.3.1.1.2. Konfidenzintervalle der Ansprechraten

Die folgende Tabelle fasst nochmals das gesamte Ansprechen, d.h. komplette und partielle Remissionen, zusammen und gibt die erreichten Raten an Krankheitskontrolle (CR+PR+SD) nach Therapiearm an.

Tabelle 37: Konfidenzintervalle der Ansprechraten

Konfidenzintervalle der Ansprechraten	FUFIRI n=238		mIROX n=241	
	Median	95% - K.I.	Median	95% - K.I.
Gesamtes Ansprechen (CR+PR) (Overall Response Rate)	40.8	35-47	40.7	35-47
Kontrolle der Erkrankung (CR+PR+SD) (Disease Control Rate)	80.7	75-85	67.6	61-73

95% K.I. = 95% Konfidenzintervall des Medians

Auf die Therapie mit FUFIRI sprechen Median 40.8 % der Patienten (95% K.I. = 35-47 %) an. Im experimentellen Arm mit mIROX werden 40.7 % Ansprechraten (95% K.I. = 35-47 %) erreicht. Eine Kontrolle der Erkrankung gelingt in 80.7 % der Fälle (95% K.I. = 75-85 %) im FUFIRI vs. 67.6 % (95% K.I. = 61-73 %).

3.3.1.2. Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als primärer Endpunkt der FIRE-Studie definiert. Die folgende Tabelle zeigt das mediane PFS in den Therapiearmen FUFIRI und mIROX:

Tabelle 38: Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) in Monaten

Dauer in Monaten	FUFIRI n=238		mIROX n=238		Hazard Ratio		P-Wert	
	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	HR	95% - K.I.*	Log-rank	Wilcoxon
Progressionsfreies Überleben (PFS)	8.2	7.1 – 9.2	7.2	6.2 – 8.2	1.14	0.94 – 1.37	0.184	0.178

* 95% K.I. = 95 % Konfidenzintervall des Medians

Das mediane **progressionsfreie Überleben (PFS)** beträgt 8.2 Monate (95% K.I. 7.1 – 9.2) im FUFIRI Arm und 7.2 Monate (95% K.I. 6.2 – 8.2) im mIROX Arm. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Log-rank: $p = 0.184$; Wilcoxon: 0.178). Die Hazard Ratio betrug 1.14 (95%-K.I. 0.94 – 1.37).

Die folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS). Der FUFIRI Arm ist als rote und der mIROX Arm als blaue Kurve dargestellt. Zensierte Werte sind als Kreuze („+“) innerhalb der Kurve gekennzeichnet.

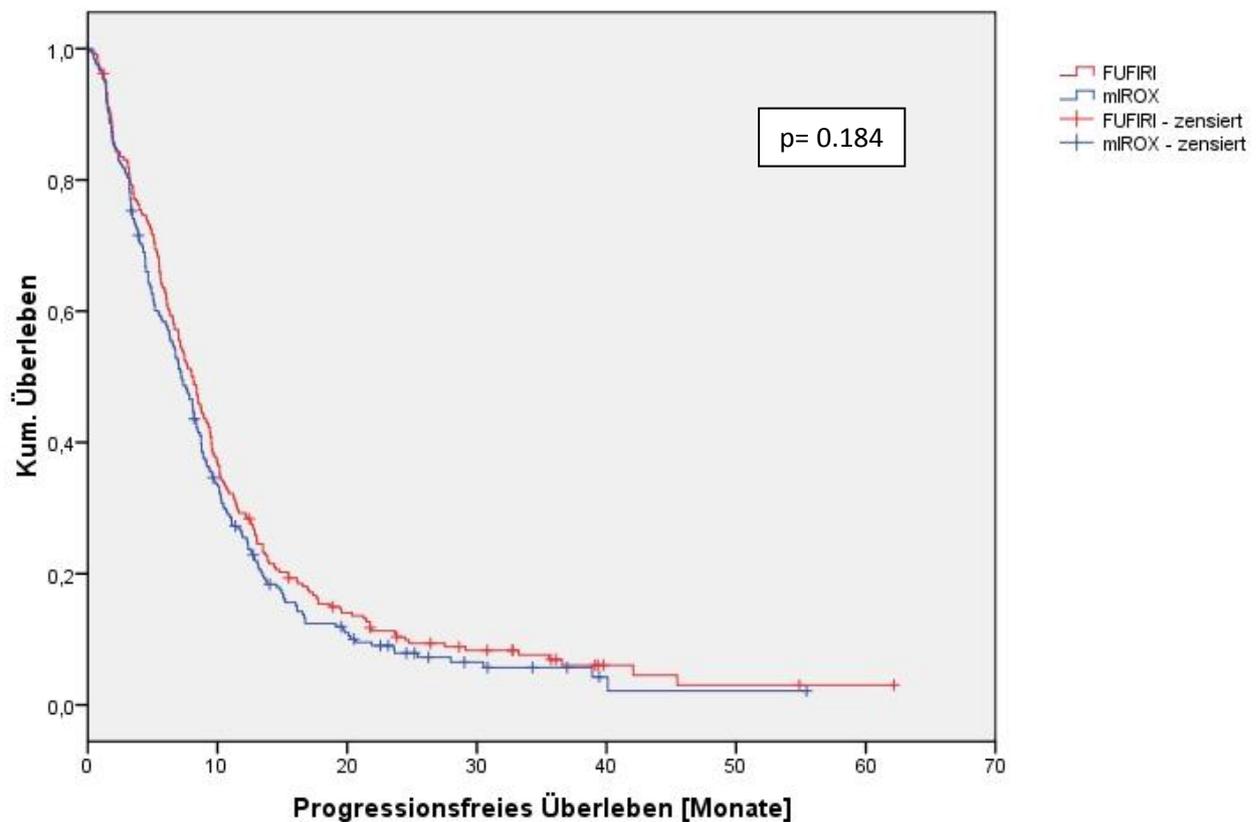


Abbildung 12: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der FIRE-Studie

3.3.1.3. Zeit bis zur Progression (TTP), Remissionsdauer (RD) und Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 39 zeigt die Zeit bis zur Progression (TTP), die Remissionsdauer (RD) und das Gesamtüberleben (OS) in Monaten als Übersichtstabelle:

Tabelle 39: Zeit bis zur Progression (TTP), Remissionsdauer (RD) und Gesamtüberleben (OS) in Monaten

Dauer in Monaten	FUFIRI n=238		mIROX n=238		Hazard Ratio		P-Wert	
	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	HR	95% - K.I.*	Log-rank	Wilcoxon
Zeit bis zur Progression (TTP)	8.8	8.0 – 9.8	7.6	6.8 – 8.7	1.21	0.99 – 1.47	0.061	0.026
Remissionsdauer (RD)	9.5	8.2 – 10.9	7.7	7.1 – 9.4	1.17	0.86 – 1.59	0.310	0.190
Gesamtes Überleben (OS)	21.8	19.2 – 25.6	18.9	16.4 – 22.8	1.08	0.88 – 1.33	0.473	0.276

* 95% K.I. = 95 % Konfidenzintervall des Medians

Im FUFIRI Arm beträgt die mediane **Zeit bis zur Progression (TTP)** 8.8 Monate (95 % K.I. 8.0 – 9.8) vs. 7.6 (95 % K.I. 6.8 – 8.7) Monate im mIROX Arm. Der Unterschied verfehlt mit $p=0.061$ im Log-rank Test knapp das statistische Signifikanzniveau. Im Wilcoxon-Test ist der Unterschied mit $p=0.026$ statistisch signifikant.

Die mediane **Remissionsdauer (RD)** beträgt im FUFIRI Arm 9.5 Monate (95 % K.I. 8.2 – 10.2) vs. 7.7 (95 % K.I. 7.1 – 9.4) Monaten im mIROX Arm. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (Log-rank $p=0.310$; Wilcoxon $p=0.190$).

In der FIRE Studie wird ein **medianes Gesamtüberleben (OS)** von 21.8 Monaten (95 % K.I. 19.2 – 25.6) im FUFIRI Arm vs. 18.9 (95 % K.I. 16.4 – 22.8) Monaten im mIROX Arm erreicht. Der Unterschied ist mit $p=0.473$ (Log-rank) und $p=0.276$ (Wilcoxon) statistisch nicht signifikant.

Folgende Abbildung zeigt graphisch die Zeit bis zur Progression (TTP) in beiden Therapiearmen. Der FUFIRI Arm ist als rote und der mIROX Arm als blaue Kurve dargestellt. Zensierte Werte sind als Kreuze („+“) innerhalb der Kurve gekennzeichnet.

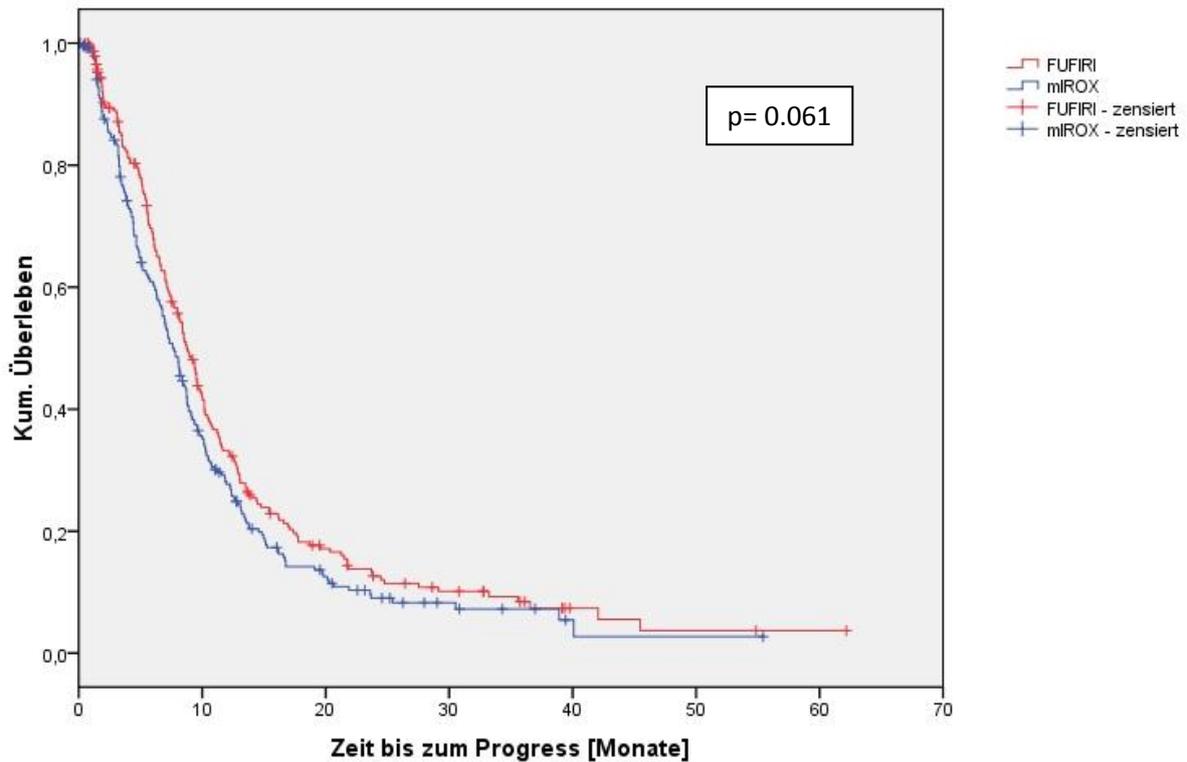


Abbildung 13: Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) der FIRE-Studie

Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) beträgt im FUFIRI Arm 8.8 Monate (95 % K.I. 8.0 – 9.8) und im mlROX Arm 7.6 (95 % K.I. 6.8 – 8.7) Monate (Log-rank Test: $p=0.061$; Wilcoxon-Test: $p=0.026$).

Abbildung 14 stellt die Remissionsdauer (RD) in den beiden Therapiearmen graphisch dar. Die Farbwahl (FUFIRI Arm = rote Kurve; mlROX Arm= blaue Kurve) ist analog zum PFS und zur TTP.

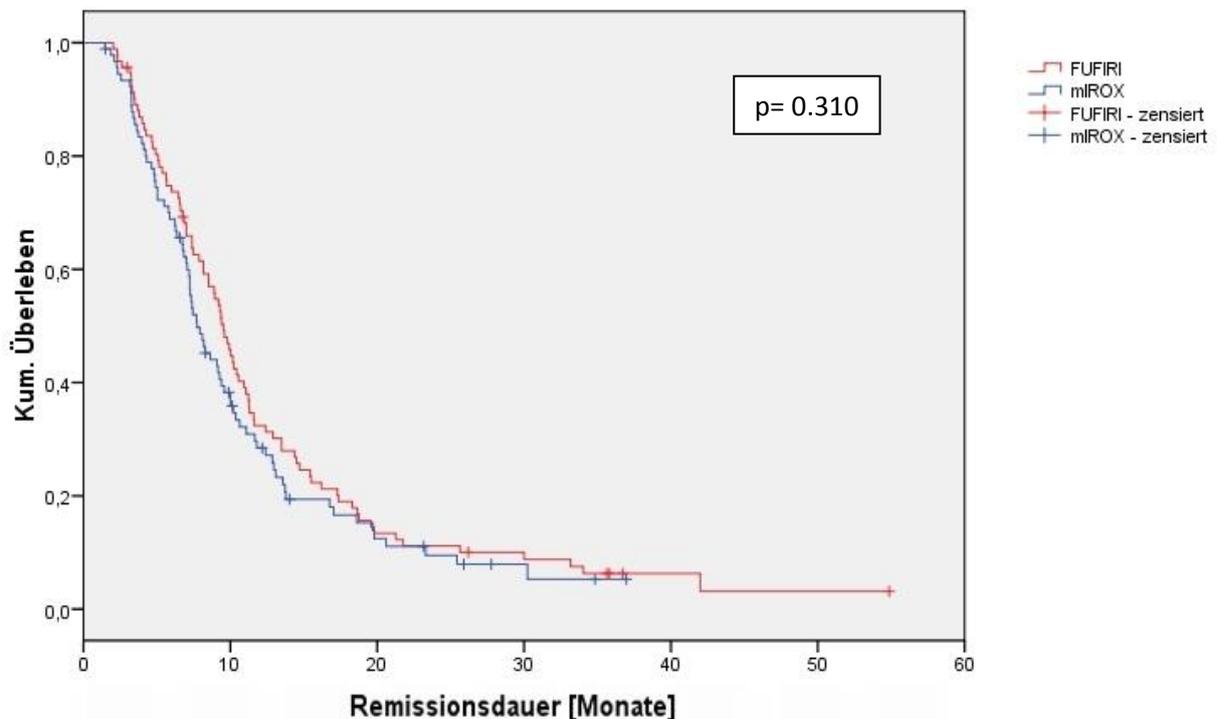


Abbildung 14: Die mediane Remissionsdauer (RD) der FIRE-Studie

Im FUFIRI Arm beträgt die mediane Remissionsdauer (RD) 9.5 Monate (95 % K.I. 8.2 – 10.2) vs. 7.7 (95 % K.I. 7.1 – 9.4) Monaten im mIROX Arm. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht (Log-rank $p=0.310$; Wilcoxon $p=0.190$).

Das Gesamtüberleben (OS) der FIRE Studie ist in Abbildung 15 dargestellt. Der FUFIRI Arm ist als rote und der mIROX Arm als blaue Kurve dargestellt. Zensierte Werte sind als Kreuze („+“) innerhalb der Kurve gekennzeichnet.

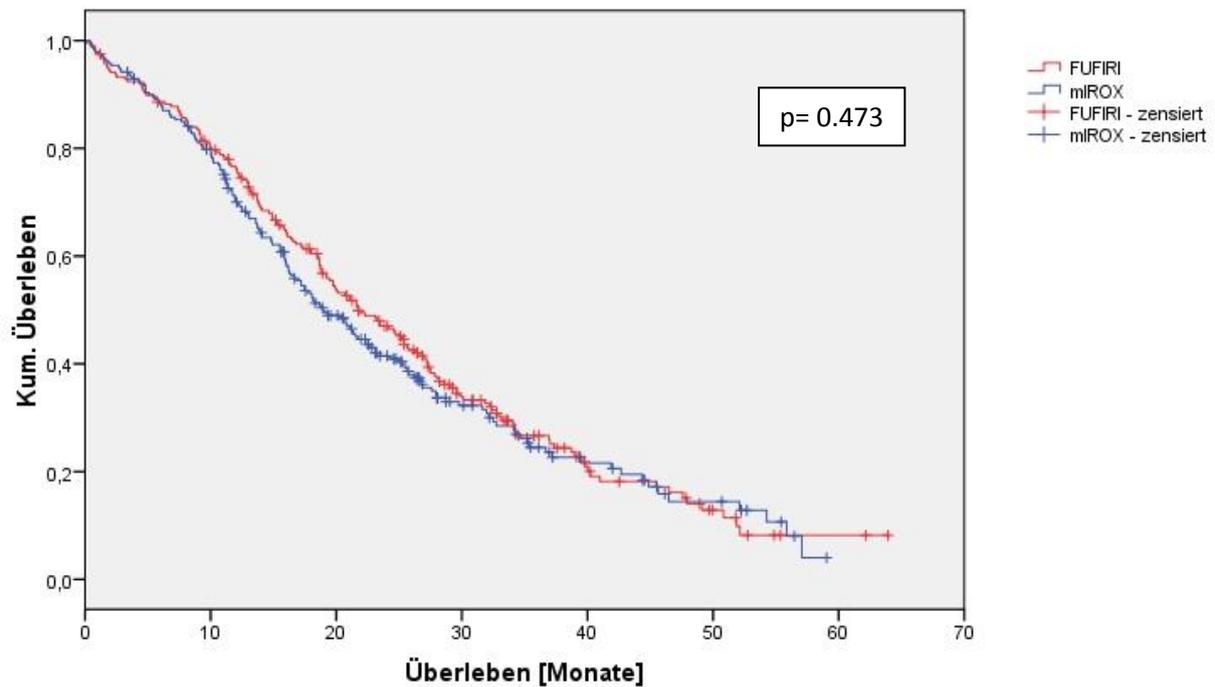


Abbildung 15: Das mediane Gesamtüberleben (OS) der FIRE-Studie

Im FUFIRI Arm wird ein Gesamtüberleben von 21.8 Monaten (95 % K.I. 19.2 – 25.6) vs. 18.9 Monaten (95 % K.I. 16.4 – 22.8) im mIROX Arm erreicht. Statistisch berechnet mittels Log-rank und Wilcoxon-Test ist der Unterschied mit $p=0.473$ (Log-rank) und $p=0.276$ (Wilcoxon) nicht signifikant.

3.3.1.4. Prognostische Faktoren zum Progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

3.3.1.4.1. Univariate und multivariate Cox-Regression zum progressionsfreien Überleben (PFS)

Der erste Schritt zur Identifikation von prognostischen Faktoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) ist die univariate Analyse in einem Cox Regression Modell. Untersucht wurden, analog zu den prognostischen Faktoren der 60-Tagesmortalität, Faktoren die in einer multivariaten Analyse von Köhne et al. prognostischen Wert für das Gesamtüberleben hatten [76]. Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der Analyse mit p-Werten, Regressionskoeffizienten sowie Odds Ratio und 95 % Konfidenzintervall.

Tabelle 40: Univariate Analyse Progressionsfreies Überleben (PFS):

	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Exp(B) / Odds Ratio	95% K.I. für Exp(B)
Alter	0.532	-0,003	0,997	0,986 – 1,007
Geschlecht	0.394	0,089	1,093	0,891 – 1,340
Primärtumor (Kolon / Rektum)	0.776	0,025	1,025	0,864 – 1,217
Karnofsky Performance Status (KPS)	0.266	-0,005	0,995	0,986 – 1,004
Gewicht	0.376	-0,003	0,997	0,991 – 1,004
OP Primärtumor	0.456	-0,148	0,862	0,584 – 1,274
T1 / T2 vs. T3 / T4	0.510	0,085	1,089	0,846 – 1,402
Lymphknotenstatus des Primärtumors	0.022	0,197	1,217	1,029 – 1,440
Ln CEA	0.001	0,071	1,074	1,028 – 1,121
Ln LDH	0.057	0,069	1,071	0,998 – 1,150
Ln AP	0.209	0,037	1,038	0,979 – 1,101
Ln Hb	0.061	-0,368	0,692	0,471 – 1,018
Ln Thrombozyten	0.506	0,092	1,096	0,836 – 1,438
Ln Leukozyten	0.004	0,437	1,548	1,153 – 2,080

In der univariaten Cox Regressionsanalyse werden der Lymphknotenstatus des Primärtumors, CEA und Leukozyten als signifikante prognostische Faktoren identifiziert. Im Anschluss an die univariate Analyse wird als nächster Schritt eine multivariate Cox Regressionsanalyse durchgeführt.

Multivariate Cox Regression

Nach dem Rückwärtseliminationsverfahren, der sog. Backward Elimination, werden die in der univariaten Analyse verwendeten Faktoren zusammen untersucht. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Analyse.

Tabelle 41: Multivariate Analyse progressionsfreies Überleben (PFS):

	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Exp(B) / Odds Ratio	95% K.I. für Exp(B)
Ln CEA (ng/ml)	.014	0,064	1,066	1,013 – 1,122
Ln LDH (U/l)	.032	0,116	1,123	1,010 – 1,249

In der multivariaten Cox Regressionsanalyse werden die Laborparameter CEA und LDH als prognostische Faktoren mit statistischer Signifikanz identifiziert. Interessanterweise war der Faktor LDH in der univariaten Analyse mit $p=0.057$ grenzwertig nicht signifikant gewesen. In der multivariaten Analyse ist er mit $p=0.032$ statistisch signifikant. Sowohl ein hoher CEA-Wert (OR 1,066, 95 % K.I. 1.013 – 1.122) als auch ein hoher LDH Wert (OR 1.123; 95 % K.I. 1.010 – 1.249) bei Studieneinschluss sind prognostisch ungünstig für das progressionsfreie Überleben. Sowohl Lymphknotenstatus als auch Leukozyten-Wert sind in der multivariaten Analyse nicht statistisch signifikant.

3.3.1.4.2. Univariate und multivariate Cox-Regression zum Gesamtüberleben (OS)

Analog zum progressionsfreien Überleben (PFS) wird für das Gesamtüberleben (OS) zuerst eine univariate Testung der relevanten Faktoren vorgenommen:

Tabelle 42: Univariate Analyse Gesamtüberleben (OS):

	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Exp(B) / Odds Ratio	95% K.I. für Exp(B)
Alter	0.716	0,002	1,002	0,990 – 1,014
Geschlecht	0.413	0,095	1,100	0,876 – 1,382
Primärtumor (Kolon / Rektum)	0.621	-0,052	0,950	0,773 – 1,166
Karnofsky Performance Status (KPS)	<0.000	-0,27	0,974	0,964 – 0,983
Gewicht	0.227	-0,005	0,995	0,988 – 1,003
T1 / T2 vs. T3 / T4	0.142	0,220	1,247	0,929 – 1,672
Lymphknotenstatus des Primärtumors	<0.000	0,465	1,591	1,305 – 1,941
Ln CEA	<0.000	0,154	1,167	1,111 – 1,226
Ln LDH	0.008	0,117	1,124	1,031 – 1,225
Ln AP	0.110	0,057	1,059	0,987 – 1,136
Ln Hb	<0.000	-0,836	0,433	0,287 – 0,654
Ln Thrombozyten	0.030	0,330	1,391	1,033 – 1,874
Ln Leukozyten	<0.000	1,146	3,145	2,216 – 4,462

Die univariate Cox Regressionsanalyse identifiziert den Karnofsky Performance Status, den Lymphknotenstatus des Primärtumors, sowie die Laborparameter CEA, LDH, Hb, Thrombozyten und Leukozyten als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (OS). Im Anschluss an die univariate Analyse wird ebenfalls eine multivariate Cox Regressionsanalyse nach dem Rückwärtseliminationsverfahren (sog. Backward Elimination) als nächster Schritt durchgeführt. Die folgende Tabelle 43 zeigt die Ergebnisse der Analyse:

Tabelle 43: Multivariate Analyse Gesamtüberleben (OS):

	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Exp(B) / Odds Ratio	95% K.I. für Exp(B)
Ln CEA	0.005	0,080	1,083	1,024 – 1,145
Ln LDH (U/l)	0.000	0,247	1,280	1,129 – 1,451
Ln Hb	0.000	-1,454	0,234	0,106 – 0,517
Ln Leukozyten	0.001	0,763	2,144	1,358 – 3,387

Als prognostische Faktoren mit statistischer Signifikanz für das Gesamtüberleben werden die Laborparameter CEA, LDH, Hb und Leukozyten in der multivariaten Cox Regressionsanalyse identifiziert. Ein hoher CEA-Wert (OR 1.083, 95 % K.I. 1.024 – 1.145), ein hoher LDH Wert (OR 1.280; 95 % K.I. 1.129 – 1.451) und ein hoher Leukozytenwert (OR 2.144; 95 % K.I. 1.358 – 3.387) bei Studieneinschluss sind prognostisch ungünstig für das Gesamtüberleben. Im Gegensatz dazu ist ein niedriger Hb-Wert (OR 0.234; 95 % K.I. 0.106 – 0.517) ebenfalls ein negativer Prädiktor für das Gesamtüberleben. Thrombozytenwerte wie auch der Lymphknotenstatus des Primärtumors und der Karnofsky Performance Status haben in der multivariaten Cox Regressionsanalyse keinen statistisch signifikanten prognostischen Wert für das Gesamtüberleben.

3.4. Patienten mit Lebermetastasenresektion

In der randomisierten multizentrischen FIRE-Studie haben insgesamt 46 Patienten neben der systemischen Chemotherapie zusätzlich eine lokale Therapie der Lebermetastasen erhalten. Bei 38 Patienten wurden Lebermetastasen operativ entfernt und bei 8 Patienten wurden Leberherde mit lokal ablativen Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA) und Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) therapiert.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten durchgeführter Lebermetastasenbehandlungen und den dabei erreichten Resektionsgrad pro Therapiearm und gibt den prozentualen Anteil an der gesamten Studienpatientenzahl wieder:

Tabelle 44: Übersicht durchgeführter Lebermetastasenbehandlungen

	FUFIRI n= 238		miROX n=241		Gesamt n=479		p-Wert (Fisher)
	n=	%	n=	%	n=	%	
Leberresektionen	23	9.7	15	6.2	38	7.9	0.179
davon R0-Resektionen	18	7.6	11	4.6	29	6.1	0.169
Lokal Ablative Verfahren	3	1.3	5	2.1	8	1.7	0.724
Interventionen Gesamt	26	10.9	20	8.3	46	9.6	0.355

Insgesamt wurden 23 Lebermetastasenresektionen und 3 lokal ablativ Verfahren im FUFIRI-Arm durchgeführt. Das entspricht einer Interventionsrate von knapp 10 % im FUFIRI-Arm. Im experimentellen Therapiearm mit miROX-Protokoll wurden 15 Patienten operativ behandelt und 5 Patienten erhielten eine lokal-ablativ Therapie der Lebermetastasen. Die Interventionsrate beträgt rund 8 %.

Von den insgesamt 38 chirurgisch behandelten Patienten konnten 29 Patienten (6.1 %) mit Status R0 reseziert werden. Das entspricht einem Anteil von mehr als 76 % aller durchgeführten Operationen (29 von 38). Auf die beiden Studienarme bezogen entspricht das einer R0-Resektionsrate von 78.3 % (FUFIRI) und 73.3 % (miROX).

Fasst man beide Therapiestrategien zu einer Gesamt-Interventionsrate zusammen, so erhielten in der gesamten Studie knapp 10 % der Patienten neben der systemischen Chemotherapie eine zusätzliche Therapie (operativ oder lokal ablativ) der Lebermetastasen.

3.4.1. Patienten mit ausschließlich hepatischen Metastasen

Die FIRE Studie ist bezüglich der Metastasenlokalisationen nicht selektioniert geplant gewesen. Dass heißt neben Lebermetastasen sind auch Patienten ohne hepatischer Metastasierung eingeschlossen worden. Bezogen auf die Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung (in den englischsprachigen Publikationen auch „Liver only“), welche potentiell sekundär zu resezieren gewesen wären, ergeben sich folgende Zahlen und Resektionsraten:

Tabelle 45: Übersicht durchgeführter Lebermetastasenbehandlungen in der Subgruppe der ausschließlich hepatisch metastasierten Patienten

Hepatisch metastasierte Patienten	FUFIRI		miROX		Gesamt		p-Wert (Fisher)
	n=114	%	n=134	%	n=248	%	
Leberresektionen	23	20.2	15	11.2	38	15.3	0.054
davon R0-Resektionen	18	15.8	11	8.2	29	11.7	0.075
Lokal Ablative Verfahren	3	2.6	5	3.7	8	3.2	0.729
Gesamt	26	22.8	20	14.9	46	18.5	0.140

Insgesamt 248 Patienten der FIRE-Studie (entsprechend 51.8 % der Gesamtstudienpopulation) wiesen bei Randomisation ausschließlich hepatische Filiae auf. Davon entfallen 114 Patienten auf den FUFIRI-Arm und 134 auf den miROX-Arm. Der prozentuale Anteil durchgeführter Lebermetastasenresektionen beträgt folglich im FUFIRI-Arm 20.2 % und 11.2 % im miROX Arm. Es besteht ein grenzwertig statistisch signifikanter Unterschied ($p= 0.054$). In der Subgruppe der hepatisch metastasierten Patienten wurde insgesamt bei 15.8 % im FUFIRI-Arm und 8.2 % im miROX-Arm eine R0-Resektion durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht ($p= 0.075$).

Lokal ablative Verfahren wurden in 2.6 % (FUFIRI) und 3.7 % (miROX) angewendet. Dies entspricht einer RFA-Interventionsrate von 3.2 %. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.729$).

Insgesamt haben 46 von 248 Patienten mit hepatischer Metastasierung, zusätzlich zur systemischen Chemotherapie, eine Therapie der Lebermetastasen, entweder chirurgisch oder lokal ablativ, erhalten. Dies entspricht einer Gesamt-Interventionsrate von 18.5 %. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist statistisch nicht signifikant ($p=0.140$).

3.4.1.1. Ansprechraten der Patienten mit ausschließlich hepatischen Metastasen

Für die Patienten mit ausschließlich hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom (n=248) wurde der beste Remissionsstatus (bestes Ansprechen auf die Therapie) separat erhoben und analog des gesamten Studienkollektivs ausgewertet. In der folgenden Tabelle ist der beste Remissionsstatus der Patientensubgruppe mit ausschließlich hepatischen Metastasen aufgeführt:

Tabelle 46: Bester Remissionsstatus der Patienten mit ausschließlich hepatischen Metastasen

Ansprechen der Patienten mit ausschl. Lebermetastasierung	FUFIRI n=114		miROX n=134		Gesamt n=248		p-Wert (Fishers exact test)
	n=	%	n=	%	n=	%	
Komplette Remission (CR)	11	9.6	12	9.0	23	9.3	1.000
Partielle Remission (PR)	42	36.8	48	35.8	90	36.3	0.895
Gesamtes Ansprechen (CR+PR)	53	46.5	60	44.8	113	45.6	0.800
Stabile Erkrankung (SD)	46	40.4	30	22.4	76	30.6	0.002
Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + SD)	99	86.8	90	67.2	189	76.2	<0.001
Progress der Erkrankung (PD)	8	7.0	24	17.9	32	12.9	0.013
unbekannt / nicht möglich	5	4.4	18	13.4	23	9.3	0.016
Tod unter Therapie	2	1.8	2	1.5	4	1.6	1.000

Ein Ansprechen auf die systemische Chemotherapie konnte bei insgesamt 221 von 248 Patienten (89.1 %) erhoben werden. Bei 23 Patienten war eine Response-Analyse aufgrund fehlender Daten nicht möglich und 4 Patienten verstarben unter Therapie. Ein unbekannter Remissionsstatus lag im miROX Arm signifikant häufiger vor als im FUFIRI Arm (18 vs. 5 Patienten bzw. 13.4 % vs. 4.4 %; p=0.016).

Das Gesamte Ansprechen (CR + PR) auf die Chemotherapie betrug 46.5 % im FUFIRI- und 44.8 % im miROX-Arm (p=0.800). Zusätzlich konnte unter FUFIRI-Therapie bei 46 Patienten (40.4 %) versus 30 Patienten (22.4 %) im miROX Arm eine stabile Erkrankungssituation (SD) erreicht werden. Der Unterschied ist analog zur gesamten Studiauswertung (n=479) statistisch signifikant (p=0.002). Daraus resultiert eine Kontrolle der Erkrankung (Disease Control Rate) bei 86.8 % (FUFIRI) versus 67.2 % (miROX) der Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung. Ebenfalls analog zur Gesamtpopulation der FIRE Studie ist der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen statistisch signifikant (p<0.001). Zu einem Progress der Erkrankung kam es, ebenfalls analog zur Gesamtpopulation, unter miROX-Therapie signifikant häufiger als unter FUFIRI-Therapie (24 vs. 8 Patienten bzw. 17.9 % vs. 7.0 %; p=0.013).

3.4.2. Korrelation von Resektionsraten und Ansprechen auf Therapie

Die folgende Tabelle fasst nochmals das Ansprechen in den beiden Therapiearmen sowie die Anzahl der durchgeführten Lebermetastasenresektionen bzw. der Resektionsraten zusammen:

Tabelle 47: Ansprech- und Resektionsraten der FIRE-Studie

Ansprech- und Resektionsraten der FIRE Studie	FUFIRI n= 238		miROX n= 241		Gesamt n= 479		p-Wert (Chi-Quadrat)
	n=	%	n=	%	n=	%	
Ansprechen auf Therapie (CR + PR)	97	40.8	98	40.7	195	40.7	0.984
Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + SD)	192	80.7	163	67.6	355	74.1	0.001
Anzahl Resektionen	23	9.7	15	6.2	38	7.9	0.164
davon R0	18	7.6	11	4.6	29	6.1	0.563

Ein Ansprechen auf die Therapie konnte bei insgesamt 97 Patienten im FUFIRI-Arm (40.8 %) vs. 98 Patienten im miROX Arm (40.7 %) gezeigt werden. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.984$). Eine Kontrolle der Erkrankung wurde bei 80.7 % (FUFIRI) versus 67.6 % (miROX) erreicht ($p<0.001$). Bei 23 Patienten im FUFIRI- (9.7 %) und 15 Patienten im miROX-Arm (6.2 %) wurde eine Resektion der Lebermetastasen durchgeführt. Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p=0.164$).

In der folgenden Tabelle sind die Ansprech- und Resektionsraten der Subgruppe der Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung aufgeführt:

Tabelle 48: Ansprech- und Resektionsraten der Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung

Ansprech- und Resektionsraten	FUFIRI n= 114		miROX n= 134		Gesamt n= 248		p-Wert (Fishers exact test)
	n=	%	n=	%	n=	%	
Ansprechen auf Therapie (CR + PR)	53	46.5	60	44.8	113	45.6	0.800
Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + SD)	99	86.8	90	67.2	189	76.2	<0.001
Anzahl Resektionen	23	20.2	15	11.2	38	15.3	0.054
davon R0	18	15.8	11	8.2	29	11.7	0.075

Bezogen auf die Subgruppe der Patienten mit ausschließlich hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom (n=248) konnte bei insgesamt 113 Patienten (45.6 %) ein Ansprechen auf die systemische Chemotherapie erreicht werden. Auf den FUFIRI-Arm entfallen 53 Patienten (46.5 %) versus 60 Patienten im mIROX-Arm (44.8 %). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.800$). Eine Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + DS) konnte bei 99 Patienten im FUFIRI- (86.8 %) und 90 Patienten im mIROX-Arm (67.2 %) erreicht werden. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p<0.001$). Insgesamt betrug die „Disease Control Rate“ der Patienten mit ausschließlich hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom 76.2 %.

Bei 23 Patienten im FUFIRI- (entsprechend 20.2 %) und 15 Patienten im mIROX-Arm (11.2 %) wurde eine Resektion der Lebermetastasen durchgeführt. Der Unterschied ist grenzwertig signifikant ($p=0.054$). Eine R0-Resektionssituation konnte bei insgesamt 11.7 % der Patienten (15.8 vs. 8.2 %, FUFIRI vs. mIROX; $p=0.075$) erreicht werden.

In Analogie zu einer Publikation von Folprecht et al. und Reinacher-Schick et al. wurden die Ansprechraten sowie die Resektionsraten graphisch gegeneinander aufgetragen [43, 123]. Die folgende Abbildung zeigt die Graphik der Originalpublikationen. Für die FIRE-Studie wurden zum einen die Ansprech- und Resektionsraten der gesamten Studienpopulation (gelbe Dreiecke mit orangefarbenen Rand), sowie die Daten der Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung (gelbe Quadrate mit blauem Rand) jeweils für den FUFIRI- und den mIROX-Arm eingezeichnet. Mit freundlicher Genehmigung [43, 123].

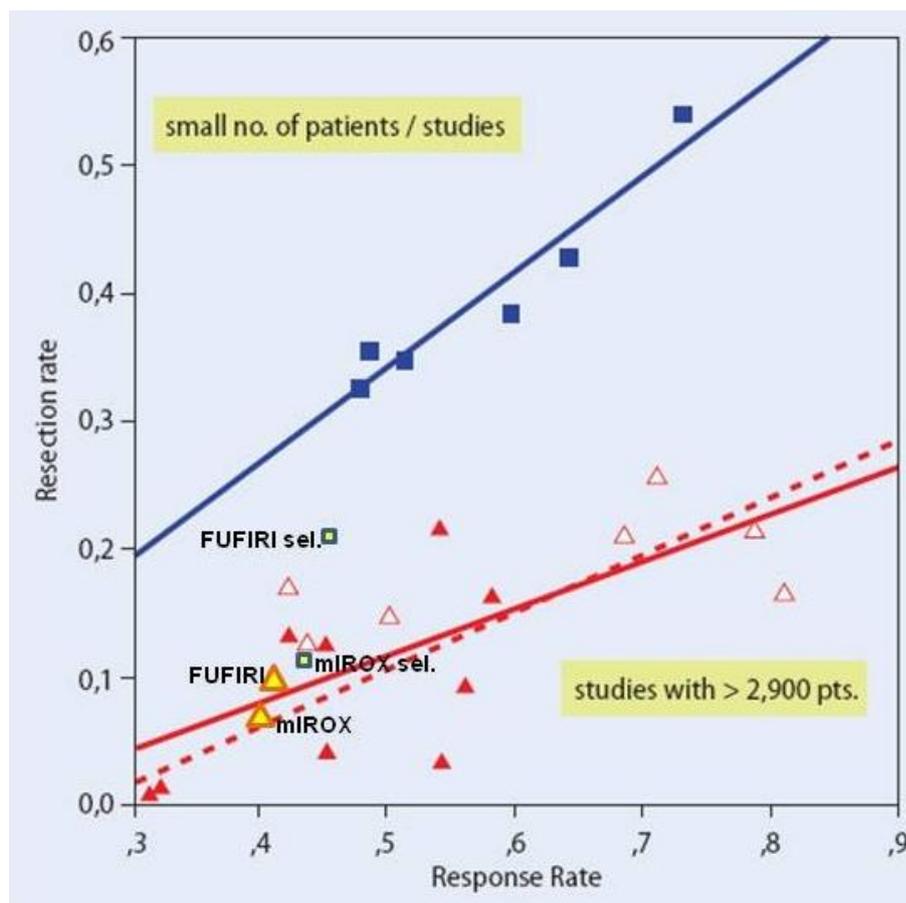


Abbildung 16: Rate der Leberresektionen und Korrelation mit dem Ansprechen auf neoadjuvante Therapie. Mit freundlicher Genehmigung [43, 123].

Legende: sel. = selektionierte Patienten (ausschließlich Lebermetastasen)

Wie bereits in Kapitel 1.4.1.1.4 zur Publikation von Folprecht et al. beschrieben stellen die blau ausgefüllten Quadrate Patienten in Studien bzw. retrospektiven Analysen mit nicht-resektablen auf die Leber beschränkten Metastasen (selektionierte Patienten) dar. Es ergibt sich eine starke Korrelation ($r=0.96$, $p=0.002$), welche als blaue Linie dargestellt ist.

Die Subgruppe der ausschließlich hepatisch metastasierten Patienten der FIRE-Studie ist als gelb ausgefüllte Quadrate mit blauem Rand dargestellt. Im Vergleich zu den selektionierten Studien liegen die „selektionierten“ Daten der FIRE deutlich niedriger, sowohl in Bezug auf die Resektions- als auch in Bezug auf die Ansprechraten.

Nichtselektionierte Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom sind als nicht-ausgefüllte rote Dreiecke dargestellt. Durch die größere Heterogenität ist in diesen Studien die Korrelation weniger stark ausgeprägt ($r=0.74$, $p<0.01$). Dies wird als durchgezogene rote Linie illustriert.

Werden nur Phase III-Studien berücksichtigt (ausgefüllte Dreiecke), ist eine ähnliche Korrelation zu beobachten ($r=0.67$, $p=0.024$). Die Korrelation ist als gestrichelte rote Linie aufgezeichnet.

Bezogen auf die Gesamtpatientenzahl der FIRE-Studie ergeben sich als Resektionsrate 7.9 % bzw. bezogen auf den FUFIRI-Arm 9.6% und den mIROX-Arm 6.2 %. Zusammen mit den Ansprechraten für den FUFIRI-Arm (41.1%) und den mIROX-Arm (40.7%) ergeben sich die gelb/orangen Dreiecke in der Abbildung. Die gesamte FIRE-Studie liegt in Bezug auf die Ansprechrate im unteren Drittel und hinsichtlich der Resektionsraten im unteren Mittelfeld der Ergebnisse randomisierter Phase III-Studien.

Vergleiche hierzu: [43, 123].

3.4.3. Patientencharakteristik der Patienten mit Lebermetastasenresektion

Die Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasenresektion wurde analog der gesamten Studienpopulation hinsichtlich der „Baseline-Charakteristiken“ ausgewertet. Die folgende Tabelle charakterisiert die 38 Patienten, bei denen eine Operation der Lebermetastasen durchgeführt wurde:

Tabelle 49: Charakteristik der Patienten mit Lebermetastasenresektion

	FUFIRI n=23		miROX n=15		Gesamt n=38		p-Wert
	n=	%	n=	%	n=	%	
Geschlecht							
männlich	16	69.6	10	66.7	26	68.4	1.000
weiblich	7	30.4	5	33.3	12	31.6	(Fisher)
Alter bei Randomisation							0.006
Median (Jahre)	57.5		65.0		62.7		(ANOVA)
Spannweite	32.5 – 73.1		54.6 – 72.4		32.5 – 73.1		
Primärtumor							
Kolon	13	56.5	10	66.7	23	60.5	0.736
Rektum	10	43.5	5	33.3	15	39.5	(Fisher)
Primärtumor							
T1 / T2	2	8.7	3	20.0	5	13.2	0.365
T3 / T4	21	91.3	12	80.0	33	86.8	(Fisher)
Primärtumor							
Nodal negativ	9	39.1	6	40.0	15	39.5	1.000
Nodal positiv	14	60.9	9	60.0	23	60.5	(Fisher)
CEA Serum							
<200 ng/ml	19	82.6	13	86.7	32	84.2	0.630
>200 ng/ml	4	17.4	1	6.7	5	13.2	(Fisher)
unbekannt	-	-	1	6.7	1	2.6	
Resektion							
R0	18	78.3	11	73.3	29	76.3	0.640
R1/R2	5	21.7	1	6.7	6	15.8	(Chi- Quadrat)
unklar	-	-	3	20.0	3	7.9	
Extrahepatische Manifestation							0.681
Nein	18	78.3	13	86.7	31	81.6	(Fisher)
Ja	5	21.7	2	13.3	7	18.4	
Metastasierung							
synchron	20	87.0	11	73.3	31	81.6	0.401
metachron	3	13.0	4	26.7	7	18.4	(Fisher)
FONG-Score							
0 – 2	13	56.5	11	73.3	24	63.2	0.329
3 – 5	10	43.5	4	26.7	14	36.8	(Fisher)
Karnofsky							
Median	100		100		100		0.966
Spannweite	70 – 100		70 – 100		70 – 100		(ANOVA)
Zyklenanzahl							
Median	3		2		3		0.615
Spannweite	1 – 7		2 – 6		1 – 7		(ANOVA)
Zeit zwischen Rand. – Intervention (Monate)							
Median	6.6		5.3		5.4		0.228
Spannweite	3.7 – 23.5		3.8 – 13.0		3.7 – 23.5		(ANOVA)

In der Subgruppe der Patienten mit operativer Lebermetastasenresektion wurden in beiden Therapiearmen männliche Patienten mit knapp 70 % häufiger operiert als weibliche Patienten (31.6 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen besteht nicht ($p=1.000$). Hinsichtlich des Alters unterscheiden sich beide Therapiearme jedoch statistisch signifikant: Patienten im Therapiearm mit FUFIRI-Protokoll sind im Median 57.5 Jahre alt, während die Patienten mit mIROX-Behandlung mit einem Median von 65.0 Jahren signifikant älter sind ($p=0.006$).

In beiden Therapiearmen war der Primärtumor häufiger im Kolon (60.5 %) als im Rektum (39.5 %) lokalisiert ($p=0.736$). Mit 33 vs. 5 Fällen wurden T3 und T4 Tumoren häufiger operiert als T1 und T2 Tumoren ($p=0.365$). Hinsichtlich des Nodalstatus waren nodal-positive Primärtumoren in der Subgruppe mit etwa 60 % häufiger vertreten als nodal-negative Primärtumoren ($p=1.000$). CEA-Werte über 200 ng/ml waren mit 5 vs. 32 Fällen seltener als Werte unter 200 ng/ml. Bei einem Patienten ist der Baseline CEA-Wert unbekannt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen existiert nicht ($p=0.630$).

Von den insgesamt 38 durchgeführten Operationen konnten 29 mit Status R0 bewertet werden. In 6 Fällen konnten die Lebermetastasen nur mit R1 oder R2 reseziert werden. In 3 Fällen im mIROX-Arm konnte der Resektionsgrad nicht erhoben werden. Statistisch unterscheiden sich beide Therapiegruppen nicht signifikant ($p=0.460$).

Extrahepatische Manifestationen waren nur in 5 Fällen des FUFIRI-Arms und 2 Fällen im mIROX-Arm vorhanden. In über 80 % der Fälle waren keine extrahepatischen Tumormanifestationen nachweisbar ($p=0.681$).

Aus den vorangegangenen Faktoren berechnet sich der Fong-Score, woraus sich zwei Gruppen mit Fong-Score 0 bis 2 und 3 bis 5 ergeben. Im FUFIRI-Arm sind 13 Patienten mit einem Fong-Score von 0 bis 2 und 10 Patienten mit einem Score von mehr als 2 vertreten. Bei insgesamt 11 Patienten im mIROX-Arm beträgt der Fong-Score 0 bis 2 und bei 4 Patienten mehr als 2. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0.329$).

Der mediane Karnofsky-Performance Status (KPS) betrug in beiden Therapiearmen 100. Die Spannweite betrug 70 bis 100. In keinem der Therapiearme wurden Patienten mit einem KPS von unter 70 einer operativen Behandlung zugeführt. Eine synchrone Metastasierung war in 31 Fällen (81.6 %) häufiger als eine metachrone Metastasierung (7 Fälle; 18.4 %). Die Therapiearme unterscheiden sich statistisch nicht signifikant ($p=0.401$).

Median wurden 3 Zyklen Chemotherapie im FUFIRI-Arm appliziert vs. Median 2 im mIROX-Arm ($p=0.615$). Die Spannweite betrug 1 bis 7 Zyklen im FUFIRI-Arm und 2 bis 6 Zyklen im mIROX-Arm. Median vergingen 6.6 Monate im FUFIRI-Arm und 5.3 Monate im mIROX-Arm zwischen Randomisation und Operation (Gesamt-Spannweite 3.7 bis 23.5). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen besteht dabei nicht ($p=0.228$).

3.4.4. Verkleinerung / „Downsizing“ hepatischer Metastasen durch Chemotherapie

Eine Chemotherapie kann vorbestehende Lebermetastasen effektiv verkleinern (sog. „downsizing“ oder „downstaging“) [4, 5, 53, 142]. Die folgende Tabelle vergleicht bei den 38 Patienten mit chirurgischer Lebermetastasenentfernung den Status der größten hepatischen Metastase zum Zeitpunkt der Randomisation und zum Zeitpunkt vor Operation. Mittels Wilcoxon Rangsummen Test wird auf statistische Signifikanz getestet. Die Verkleinerung der größten Lebermetastase im Verlauf der Therapie wird außerdem in Prozentzahlen angegeben:

Tabelle 50: Verkleinerung der Lebermetastasen unter Therapie, Subgruppe OP-Patienten

	Status zum Zeitpunkt der Randomisation	Status unmittelbar vor Operation	p-Wert (Wilcoxon)	Verkleinerung in %
Länge der Metastasen				
Median (mm)	33.0	22.0	<0.001	33.3
Spannweite	6.6 – 150.0	0.0 – 124.0		-130 – 100
Breite der Metastasen				
Median (mm)	25.0	19.5	<0.001	35.0
Spannweite	5.52 – 120.0	0 – 89.0		-100 – 100
Oberfläche der Metastasen				
Median (mm ²)	805.0	400.0	<0.001	57.6
Spannweite	36.11 – 18000	0 – 11036		-361.5 – 100
Gesamtoberfläche der Metastasen				
Median (mm ²)	1105.0	500.0	<0.001	57.1
Spannweite	36.11 – 19250	0 – 11136		-147.1 – 100
Anzahl der Metastasen				
Median	2	2	0.042	0.0
Spannweite	1 – 6	0 – 4		-100 – 100

Durch die je nach Therapiearm durchgeführte Chemotherapie wurden die Lebermetastasen sowohl in ihrer Länge als auch Breite und Oberfläche signifikant verkleinert (p-Werte < 0.001). Die Länge der Lebermetastasen reduziert sich um etwa 33 % von Median 33.0 mm zum Zeitpunkt der Randomisation auf 22.0 mm vor der Operation ebenfalls signifikant (p<0.001). Die Metastasenbreite verkleinert sich von Median 25.0 mm auf 19.5 mm um 35 % ebenfalls signifikant (p<0.001). Die Oberfläche der größten hepatischen Manifestation reduziert sich median um mehr als die Hälfte (57.6 %) von 805 mm² auf 400 mm² (p<0.001). Hinsichtlich der Gesamtoberfläche der Lebermetastasen konnte die Studienmedikation eine Reduktion um 57.1 %, von insgesamt 1105 mm² auf 500 mm² im Median erreichen (p<0.001). Die mediane Metastasenzahl von 2 verändert sich durch die Studienmedikation nicht. Die Spannweite verringert sich jedoch von 1 bis 6 Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisation auf 0 bis 4 Metastasen vor Operation, was die statistische Signifikanz von p=0.042 zur Folge hat.

3.4.5. Überlebenszeitanalyse der Patienten mit Lebermetastasenresektion

Für die Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasenresektion (n=38) wurde analog zum Gesamtkollektiv die Dauer des progressionsfreien Überlebens in den beiden Therapiearmen berechnet.

Tabelle 51: Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Patienten mit Lebermetastasenresektion

Dauer in Monaten	FUFIRI n=23		mIROX n=15		p-Wert Log-rank
	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	19.3	7.1 – 31.5	25.3	0.0 – 58.7	.435

* 95% K.I. = 95 % Konfidenzintervall des Medians

Im FUFIRI-Arm beträgt das mediane **progressionsfreie Überleben (PFS)** 19.3 Monate (95% K.I. 7.1 – 31.5) und im mIROX Arm 25.3 (95% K.I. 0.0 – 58.7). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (p=0.435).

Abbildung 17 stellt das PFS zusätzlich als Kaplan-Meier-Kurve dar. Die rote Kurve entspricht dem FUFIRI-Arm, während der mIROX-Arm als blaue Kurve aufgetragen ist. Zensierte Werte sind als Kreuze („+“) innerhalb der Kurve gekennzeichnet.

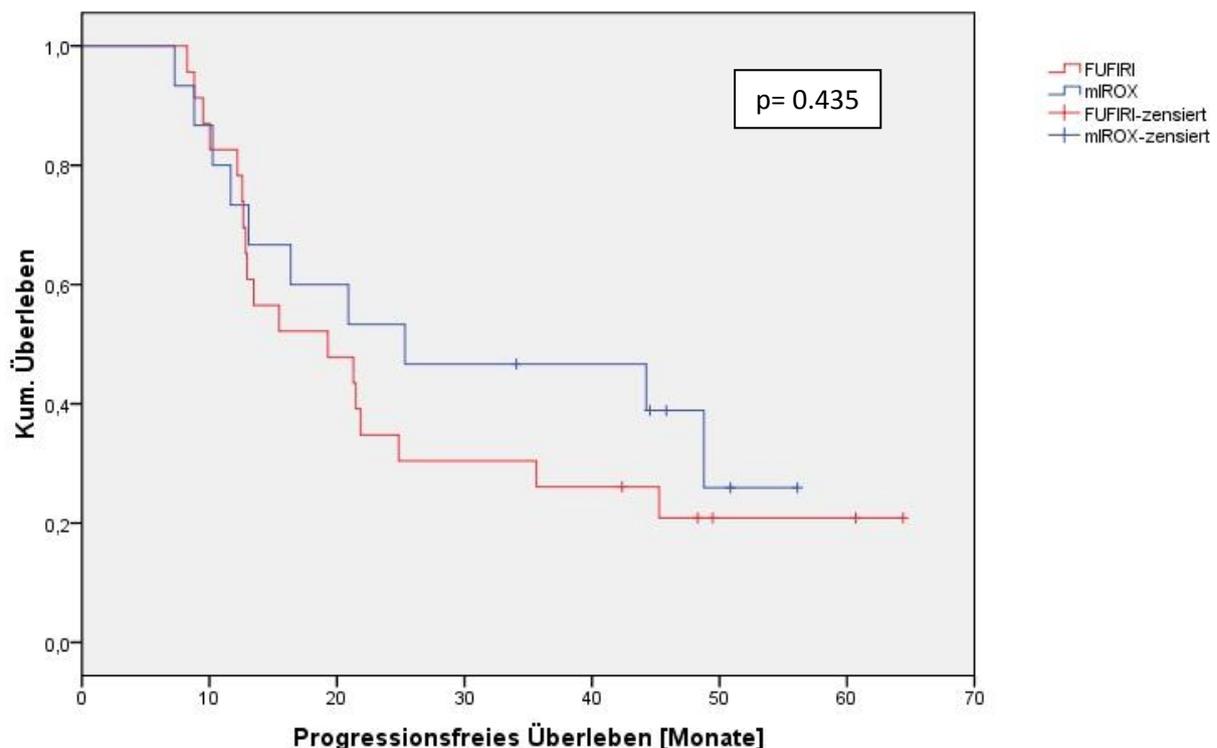


Abbildung 17: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten mit Lebermetastasenresektion

Ebenfalls analog zum gesamten Studienkollektiv wurde die Zeit bis zur Progression (TTP), die Remissionsdauer (RD) sowie das Gesamtüberleben (OS) berechnet. In Tabelle 52 sind die medianen Überlebens- bzw. Progressionsdaten in Monaten dargestellt:

Tabelle 52: Überlebenszeitanalyse der Patienten mit Lebermetastasenresektion

Dauer in Monaten	FUFIRI n=23		miROX n=15		Gesamt n=38		p-Wert Log-rank
	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	
Zeit bis zur Progression (TTP)	21.3	12.2 – 30.4	25.3	0.0 – 53.7	21.3	14.8 – 27.8	0.401
Remissionsdauer (RD)	13.3	3.0 – 23.6	17.0	0.0 – 47.7	14.0	9.7 – 18.3	0.304
Gesamtüberleben (OS)	45.8	33.9 – 57.8	48.9	38.8 – 59.0	45.8	36.4 – 55.3	0.641

* 95% K.I. = 95 % Konfidenzintervall des Medians

Die mediane **Zeit bis zur Progression (TTP)** beträgt im FUFIRI-Arm 21.3 Monate (95% K.I. 12.2 – 30.4) vs. 25.3 Monate (95% K.I. 0.0 – 53.7) im miROX-Arm ($p=0.401$). Für die 38 Patienten mit Lebermetastasenresektion ergibt sich eine Zeit bis zur Progression (TTP) von 21.3 Monate (95% K.I. 14.8 – 27.8).

Die mediane **Remissionsdauer (RD)** im FUFIRI-Arm beträgt median 13.3 Monate (95% K.I. 3.0 – 23.6) vs. 16.95 Monate (95% K.I. 0.0 – 47.7) unter miROX-Therapie ($p=0.304$). Es resultiert eine mediane Remissionsdauer für alle 38 resezierten Patienten von 14.0 Monaten (95% K.I. 9.7 – 18.3).

Es konnte insgesamt ein **medianes Gesamtüberleben (OS)** von 45.8 Monaten (95% K.I. 33.9 – 57.8) im FUFIRI-Arm und 48.9 Monaten (95% K.I. 38.8 – 59.0) im miROX-Arm erreicht werden. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0.641$). Für die Subgruppe der lebermetastasenresezierten Patienten bedeutet dies ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 45.8 Monaten (95% K.I. 36.4 – 55.3).

In den folgenden Abbildungen werden die Überlebenszeiten der Tabelle 52 graphisch als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt:

Abbildung 18 zeigt die Zeit bis zur Progression (TTP) als Kaplan-Meier-Kurve. Die rote Kurve stellt den FUFIRI-Arm dar, während die blaue Kurve dem miROX-Arm entspricht. Zensierte Werte sind als Kreuze („+“) innerhalb der Kurve gekennzeichnet.

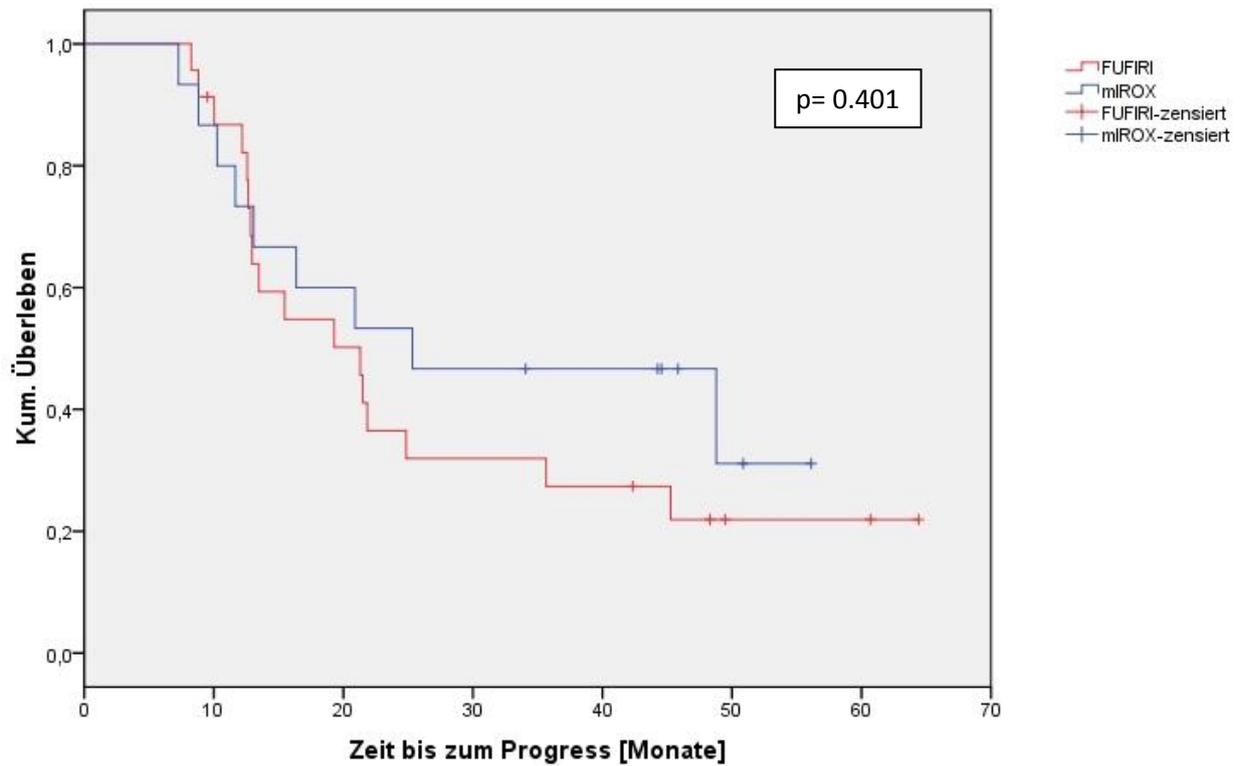


Abbildung 18: Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) bei Patienten mit Lebermetastasenresektion

Die mediane Remissionsdauer (RD) ist ebenfalls als Kaplan-Meier Kurve graphisch dargestellt. Die Farbverteilung ist analog der vorangegangenen Abbildungen gewählt:

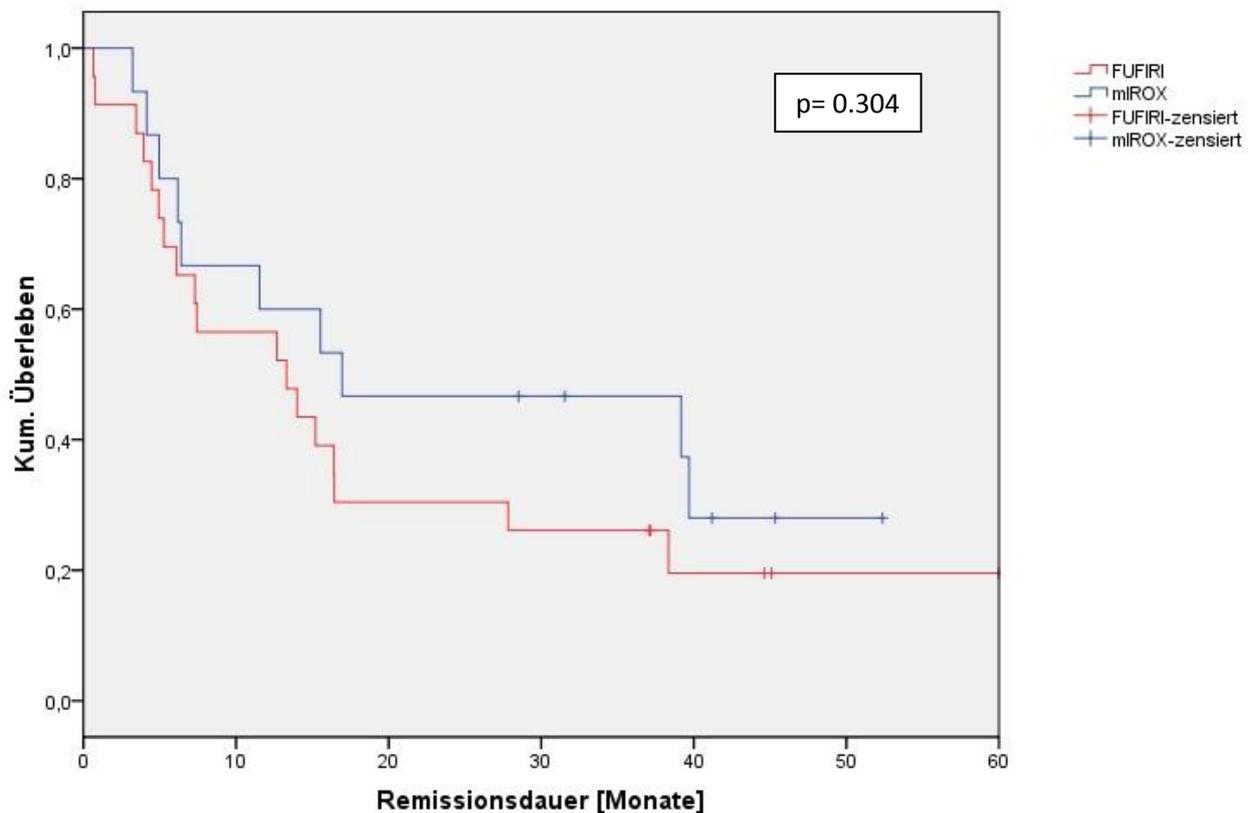


Abbildung 19: Die mediane Remissionsdauer (RD) der Patienten mit Lebermetastasenresektion

Abschließend stellt Abbildung 20 das Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit Lebermetastasenresektion als Kaplan-Meier Kurve dar. Die Farbverteilung ist analog der vorangegangenen Abbildungen gewählt:

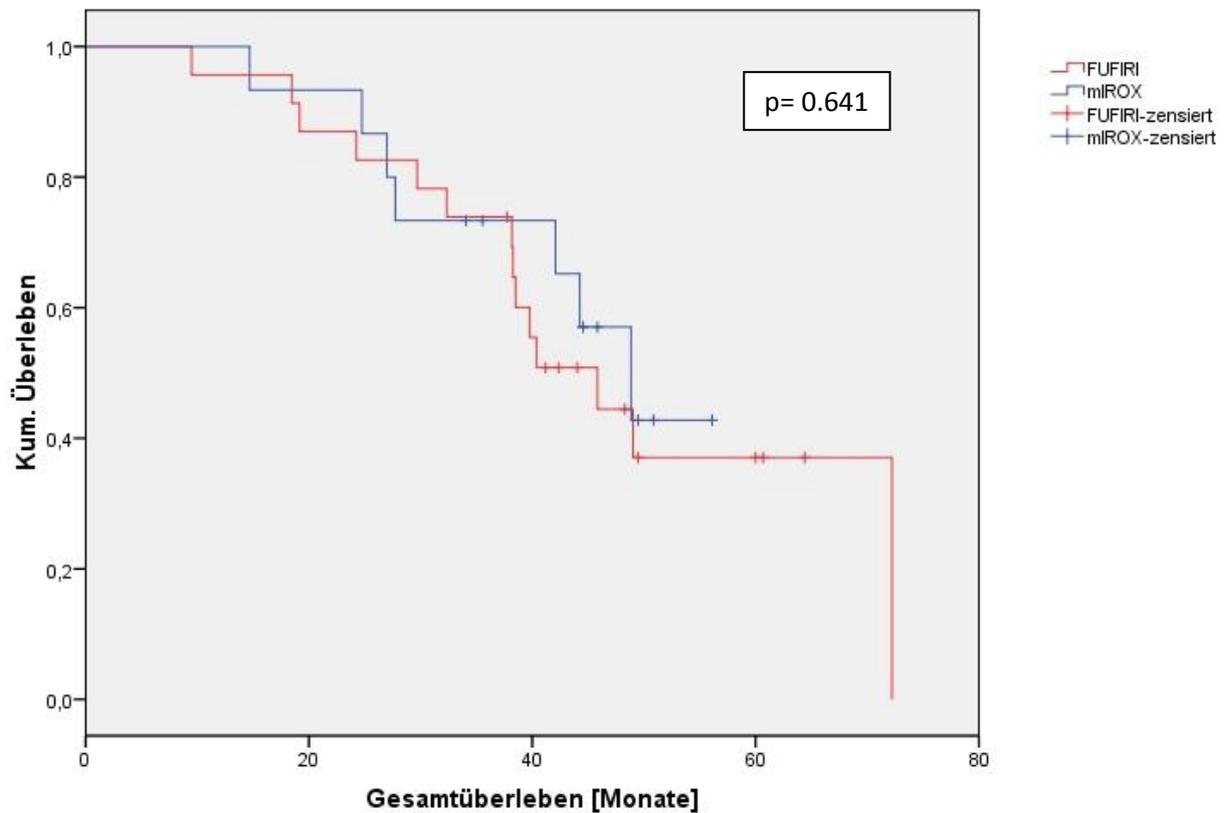


Abbildung 20: Das mediane Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit Lebermetastasenresektion

In vielen Publikationen zur Lebermetastasenresektionen werden als Parameter für Effektivität auch Jahresüberlebensraten abgegeben [5, 15, 45, 92]. Die folgende Tabelle zeigt das 1- bis 5-Jahresüberleben der Patienten mit operativer Lebermetastasenresektion im Vergleich zu den Daten des Tumorregisters München mit UICC-Stadium IV:

Tabelle 53: Jahresüberlebensraten der Patienten mit Lebermetastasenresektion und UICC IV Daten aus dem Tumorregister München

	FUFIRI n=23	mIROX n=15	Gesamt n= 38	UICC IV Tumorregister München [158] n=4219
1-Jahresüberleben	91.3 %	100 %	97.4 %	52.9 %
2- Jahresüberleben	87.0 %	93.3 %	89.4 %	28.3 %
3- Jahresüberleben	73.9 %	73.3 %	73.7 %	16.3 %
4- Jahresüberleben	44.4 %	57.0 %	48.0 %	11.6 %
5- Jahresüberleben	37.1 %	noch nicht erreicht	37.1 %	9.4 %

Patienten mit Lebermetastasenresektion haben gegenüber Patienten im UICC Stadium IV deutlich verlängerte Jahresüberlebensraten. Nach einem Jahr waren im FUFIRI-Arm noch über 90 % und im mIROX-Arm noch alle Patienten am Leben. Zum Vergleich waren nach einem Jahr noch 52.9 % der Patienten im UICC Stadium IV des Tumorregisters München am Leben. Nach einem weiteren Jahr reduziert sich die Überlebensrate in FUFIRI-Arm auf 87.0 % und im mIROX-Arm auf 93.3%, wohingegen die 2-Jahresüberlebensrate der UICC IV Patienten auf unter 30 % abfällt. Nach 3 Jahren sind in beiden Therapiegruppen noch über 73 % der Patienten mit Lebermetastasenresektion am Leben. In den Daten des Tumorregisters München sind es nur noch 16.3 %. Das 4-Jahresüberleben ist mit 44.4 % (FUFIRI) und 57.0 % (mIROX) deutlich höher als in den Tumorregisterdaten mit nur mehr 11.6%. Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) von fünf Jahren wurde im mIROX-Arm noch nicht erreicht, jedoch waren im FUFIRI Arm noch 37.1 % der Patienten am Leben. Zum Vergleich beträgt die 5-Jahresüberlebensrate der UICC IV Patienten des Tumorregisters München nur noch 9.4 %.

3.4.5.1. Überleben nach FONG – Score

Für die Patienten mit operativer Therapie der Lebermetastasen in der FIRE Studie wurde analog zur Arbeit von Yuman Fong et al. [45] der FONG-Score erhoben. Dabei stellt jeder Punkt im FONG-Score einen Risikofaktor dar. Risikofaktoren im FONG-Score sind: nodal positiver Primärtumor, krankheitsfreies Intervall < 12 Monate, Metastasengröße > 5 cm und Metastasenanzahl > 1 sowie präoperativer CEA Wert > 200 ng/dl. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der FONG-Scores 1 bis 5 in den jeweiligen Therapiearmen und in der gesamten Subgruppe:

Tabelle 54: Verteilung der Patienten nach dem FONG – Score

FONG Score nach [45]	FUFIRI n=23	mIROX n=15	Gesamt n=38	p-Wert (Fisher)
0	1	0	1	1.000
1	4	4	8	0.687
2	8	7	15	0.513
3	8	4	12	0.728
4	1	0	1	1.000
5	1	0	1	1.000

Sowohl im FUFIRI-Arm als auch im mIROX-Arm sind Patienten mit einem FONG-Score von 1, 2 und 3 am häufigsten. Patienten ohne Risikofaktoren (FONG-Score 0) sind wie Patienten mit 4 oder 5 Risikofaktoren in der FIRE-Studie selten. Von den 38 Patienten mit Lebermetastasenoperation konnte bei insgesamt 8 Patienten ein FONG-Score von 1, bei 15 Patienten ein FONG-Score von 2 und bei 12 Patienten ein FONG-Score von 3 ermittelt werden. Es existieren keine statistisch signifikanten Häufungen von FONG-Scores in den beiden Therapiearmen.

Tabelle 55 und Tabelle 56 zeigen die Jahresüberlebensraten nach dem FONG-Score in der FIRE Studie und zum Vergleich die Daten der Originalpublikation von Fong et al. [45]:

Tabelle 55: Jahresüberlebensraten der Patienten mit Lebermetastasenresektion nach dem FONG – Score

FONG Score in der FIRE Studie nach [45]	n= 38	1-JÜL [%]	2-JÜL [%]	3-JÜL [%]	4-JÜL [%]	5-JÜL [%]
0	1	100	100	100	100	-
1	8	100	87.5	87.5	50.0	50.0
2	15	100	93.3	80.0	53.3	53,3
3	12	91.7	83.3	50.0	25.0	-
4	1	100	100	100	100	100
5	1	100	100	100	-	-

Tabelle 56: Jahresüberlebensraten nach dem FONG – Score in Fong et al. [45]

FONG Score [45]	n= 1001	1-JÜL [%]	2-JÜL [%]	3-JÜL [%]	4-JÜL [%]	5-JÜL [%]
0	52	93	79	72	60	60
1	262	91	76	66	54	44
2	350	89	73	60	51	40
3	243	86	67	42	25	20
4	80	70	45	38	29	25
5	14	71	45	27	14	14

Im Kollektiv der lebermetastasenoperierten Patienten der FIRE Studie sind Patienten mit einem FONG-Score von 1, 2 und 3 am häufigsten vertreten und zeigen 1-Jahresüberlebensraten von 100 % (FONG-Score = 2) und 91.7 % (FONG-Score = 3). Im Vergleich hierzu lagen die 1-Jahreüberlebensraten bei Fong et al. 89 bzw. 86 % für FONG-Scores von 2 und 3. Im weiteren Verlauf fallen in der FIRE Studie die Überlebensraten nach einem weiteren Jahr auf 93.3 % (FONG-Score = 2) und 83.3 % (FONG-Score = 3) vs. 73 % (FONG-Score = 2) und 67 % (FONG-Score = 3) in der Arbeit von Fong et al. ab. Im 3-Jahresüberleben werden in der FIRE Studie noch 80.0 % (FONG-Score = 2) bzw. 50.0 % (FONG-Score = 3) vs. 60 % (FONG-Score = 2) bzw. 42 % (FONG-Score = 3) erreicht. Nach vier Jahren Follow-up waren im FIRE Kollektiv noch 53.3 % (FONG-Score = 2) und 25.0 % (FONG-Score = 3) am Leben. In der Arbeit von Fong et al. konnte ein 4-Jahresüberleben von 51 % (FONG-Score = 2) und 25 % (FONG-Score = 3) gezeigt werden. Das 5-Jahresüberleben beträgt in der FIRE Subgruppe 53.3 % für einen FONG-Score von 2, während für einen FONG-Score von 3 die Follow-up Zeit noch nicht erreicht wurde. Im Vergleich hierzu liegt das 5-Jahresüberleben bei Fong et al. bei 40 % für FONG-Score = 2 und 20 % für FONG-Score = 3.

Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen in der Subgruppe der FIRE Studie wurde eine weitere Auswertung der Überlebenszeiten für Patienten mit FONG-Score von 0 bis 2 und 3 bis 5 durchgeführt. Tabelle 57 zeigt die Verteilung der Patienten auf diese beiden Gruppen je nach Therapiearm:

Tabelle 57: Verteilung der Patienten auf FONG-Score 0-2 und 3-5

FONG Score nach [45]	FUFIRI n=23	mIROX n=15	Total n=38	p-Wert (Fisher)
0 – 2	13	11	24	0.329
3 – 5	10	4	14	

Insgesamt konnte für 24 Patienten der FIRE-Studien Subgruppe eine FONG-Score von 0 – 2 und für 14 Patienten ein FONG-Score von 3 – 5 evaluiert werden. Auf den FUFIRI-Arm bezogen wurde bei 13 Patienten ein FONG-Score von 0 – 2 und bei 10 Patienten ein FONG-Score von 3 – 5 ermittelt. Im mIROX Arm lag in 11 Fällen ein FONG-Score von 0 – 2 und in 4 Fällen ein FONG-Score von 3 – 5 vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden (p=0.329).

Tabelle 58 zeigt das ermittelte Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit FONG-Score 0 – 2 und FONG-Score 3 – 5:

Tabelle 58: Überleben der Patienten, Vergleich zwischen FONG-Score 0-2 und 3-5

Dauer in Monaten	FONG Score 0 – 2		FONG Score 3 – 5		p-Wert (Log-rank)
	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	
Gesamtüberleben (OS)	noch nicht erreicht		39.8	26.6 – 52.9	0.089

* 95 % - K.I. = 95 %-Konfidenzintervall

Für Patienten mit FONG-Score 0 – 2 konnte ein medianes Gesamtüberleben bei geringer Fall- und dabei hoher Zahl an zensierten Werten noch nicht ermittelt werden. Bei Patienten mit einem FONG-Score von 3, 4 und 5 wurde ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 39.8 Monaten (95 % K.I. 26.6 – 52.9) erreicht. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor (p=0.089). Die Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) mittels Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 21) verdeutlicht den Unterschied zwischen den beiden Subgruppen. Die blaue Kurve repräsentiert Patienten mit FONG-Score 0 bis 2 und die grüne Kurve FONG-Scores von 3 bis 5. Zensierte Werte sind als Kreuze („+“) innerhalb der Kurve gekennzeichnet.

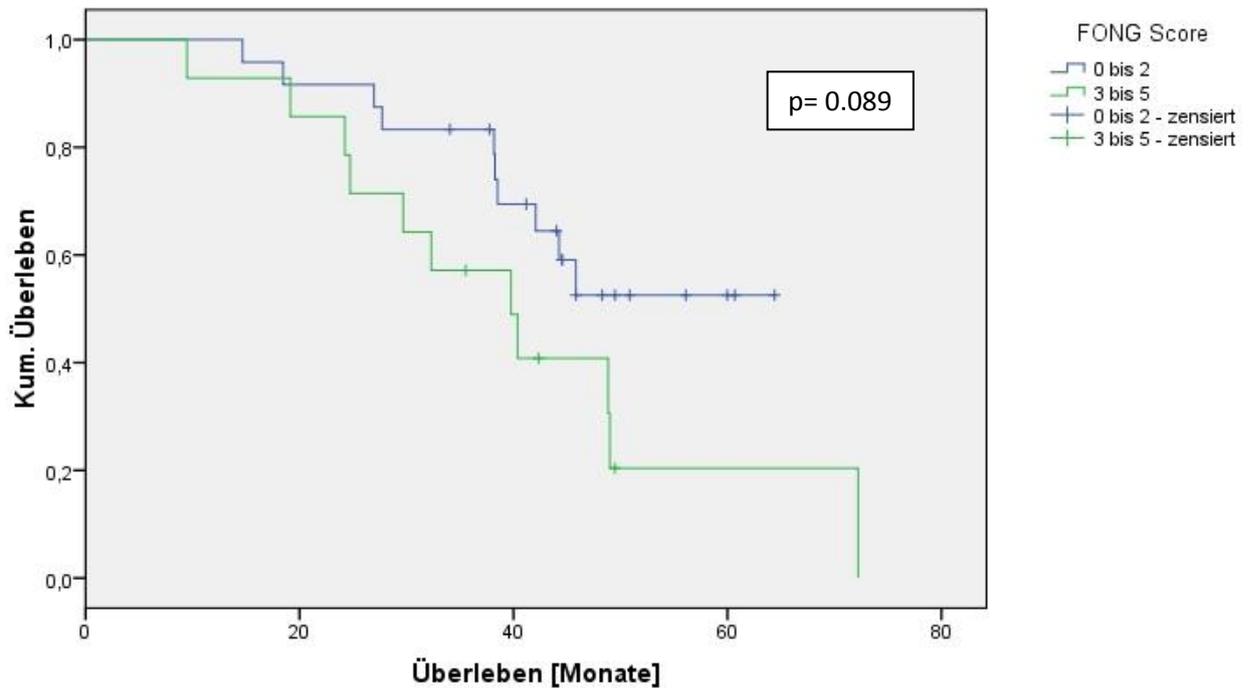


Abbildung 21: Das Gesamtüberleben (OS) nach FONG-Score 0 bis 2 und 3 bis 5

3.4.5.2. Überlebenszeit nach Anzahl der Therapiezyklen

Unter der Annahme, dass Patienten mit gutem Ansprechen auf die Chemotherapie und insgesamt wenigen Therapiezyklen bis zum Erreichen der Lebermetastasenresektion ein längeres Gesamtüberleben haben könnten, wurden die Patienten der FIRE-Subgruppe in zwei weitere Gruppen unterteilt: Patienten mit insgesamt 2 und weniger Therapiezyklen wurden den Patienten mit mehr als 2 abgeschlossenen Therapiezyklen gegenübergestellt. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Patienten auf die beiden Gruppen und die Therapiearme:

Tabelle 59: Verteilung der Patienten nach Anzahl der Therapiezyklen

Anzahl der Therapiezyklen	FUFIRI n=23	%	mIROX n=15	%	Gesamt n=38		p-Wert
≤ 2	8	34.8	9	60.0	17	44.7	0.126
>2	15	65.2	6	40.0	21	55.3	

Insgesamt 17 Patienten benötigten 2 oder weniger Zyklen der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der Lebermetastasenoperation. Davon waren 8 Patienten im FUFIRI-Arm und 9 Patienten im mIROX-Arm behandelt worden. Mehr als 2 Chemotherapiezyklen wurden bei insgesamt 21 Patienten, 15 Patienten des FUFIRI-Arms und 6 Patienten des mIROX-Arms, appliziert. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor ($p=0.126$).

Für Patienten mit ≤ 2 und >2 Zyklen wurde ebenfalls das mediane Gesamtüberleben (OS) berechnet sowie als Kaplan-Meier Kurve graphisch dargestellt (Tabelle 60 und Abbildung 22):

Tabelle 60: Überleben der Patienten, Vergleich zwischen Anzahl der Therapiezyklen ≤ 2 und >2

Dauer in Monaten	Anzahl Therapiezyklen ≤ 2		Anzahl Therapiezyklen > 2		P-Wert
	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	Log-rank
Gesamtüberleben (OS)	49.0	36.2 – 61.9	39.8	31.7 – 47.9	0.299

*95% - K.I. = 95 % Konfidenzintervall

Das mediane Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit 2 oder weniger Chemotherapiezyklen beträgt im Median 49.0 Monate (95% K.I. 36.2 – 61.9). Werden mehr als 2 Therapiezyklen bis zum Zeitpunkt der Lebermetastasenoperation benötigt, ist das mediane Gesamtüberleben (OS) mit 39.8 (95% K.I. 31.7 – 47.9) deutlich kürzer. Eine statistische Signifikanz wird dabei nicht erreicht ($p=0.299$).

Die Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) mittels Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 22) verdeutlicht das längere Gesamtüberleben der Patientengruppe oder weniger durchgeführten Chemotherapiezyklen. Die blaue Kurve repräsentiert Patienten mit ≤ 2 Therapiezyklen und die grüne Kurve > 2 Therapiezyklen. Zensierte Werte sind als Kreuze („+“) innerhalb der Kurve gekennzeichnet.

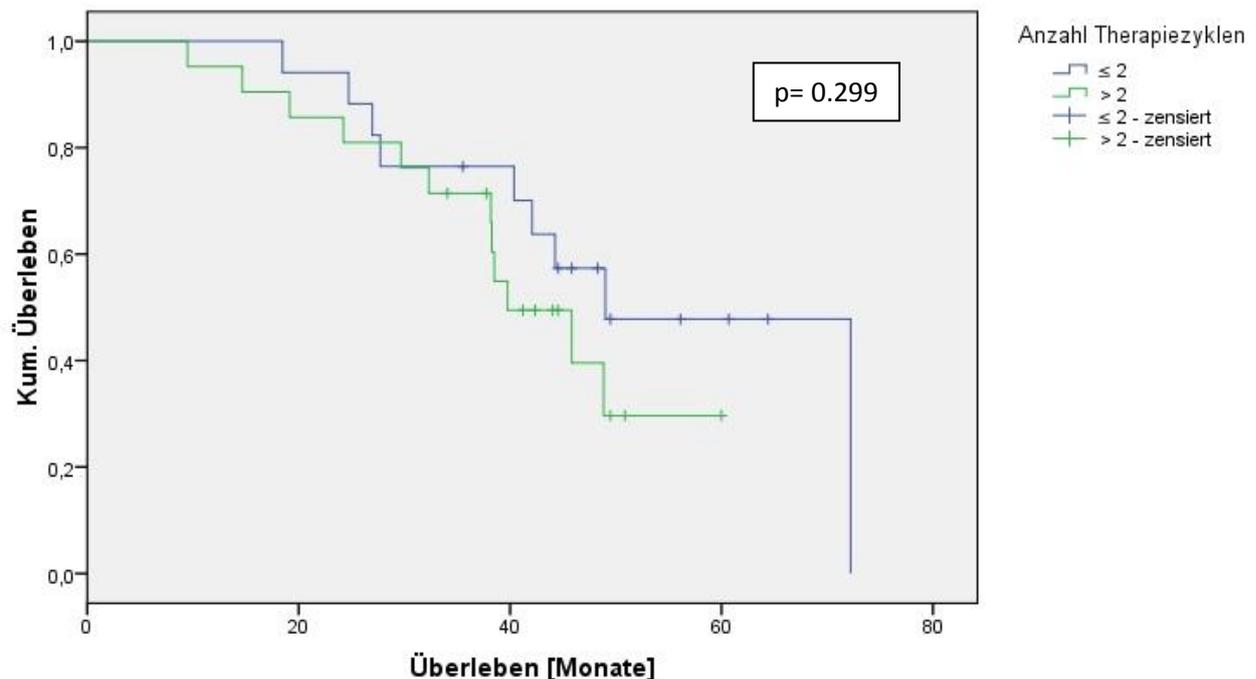


Abbildung 22: Das mediane Gesamtüberleben (OS) nach Anzahl der Therapiezyklen

Analog zur Untersuchung der Patientensubgruppe nach FONG-Score sind in Tabelle 61 die Jahresüberlebensraten für Patienten mit ≤ 2 und >2 durchgeführten Chemotherapiezyklen aufgeführt:

Tabelle 61: Jahresüberleben nach Anzahl der Therapiezyklen

Jahresüberleben in %	≤ 2 Therapiezyklen n=17	> 2 Therapiezyklen n=21	Gesamt n= 38
1-Jahresüberleben	100.0	95.2	97.4
2- Jahresüberleben	94.1	85.7	89.4
3- Jahresüberleben	76.5	71.4	73.7
4- Jahresüberleben	58.8	47.6	48.0
5- Jahresüberleben	52.9	-	37.1

Patienten mit 2 oder weniger durchgeführten Chemotherapiezyklen haben sowohl im 1-Jahresüberleben als auch im 2-, 3-, und 4 Jahresüberleben einen leichten Überlebensvorteil. Patienten mit ≤ 2 Therapiezyklen sind nach einem Jahr noch in 100 %, nach 2 Jahren noch in 94.1 %, nach 3 Jahren noch in 76.5 % sowie nach 4- bzw. 5 Jahren noch in 58.8 % bzw. in 52.9 % der Fälle am Leben.

Demgegenüber stehen Patienten, die mehr als 2 Therapiezyklen bis zum Operationszeitpunkt benötigt haben, mit einem 1-Jahresüberleben von 95.2 % und einem 2-Jahresüberleben von 85.7 %. Nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit (Follow-up) waren noch 71.4 % und nach 4 Jahren nur mehr 47.6 % der Patienten am Leben. Das 5-Jahresüberleben in dieser Subgruppe konnte aufgrund der niedrigen Fallzahl und einer hohen Zahl an zensierten Werten noch nicht berechnet werden.

3.5. Patienten mit Lebermetastasen und lokal ablativen Therapieverfahren

Neben der chirurgisch / operativen Lebermetastasentherapie wurden in der FIRE-Studie auch lokal ablativ Verfahren (z.B. RFA und LITT, siehe Abschnitt 1.4.2) angewendet. Patienten, die eine lokal ablativ Therapie erhalten haben, wurden getrennt von den chirurgisch resezierten Patienten analog ausgewertet.

3.5.1. Patientencharakteristik

Die folgende Tabelle zeigt die Baseline-Charakteristik der Patienten mit lokal ablativ behandelten Lebermetastasen:

Tabelle 62: Charakteristik der Patienten mit Lebermetastasen und lokal ablativer Therapie

	FUFIRI n= 3	%	mIROX n= 5	%	Gesamt n= 8	%	p-Wert
Geschlecht							
männlich	1	33.3	5	100	6	37.5	0.107
weiblich	2	66.7	-	-	2	62.5	(Fisher)
Alter bei Randomisation							
Median (Jahre)	63.2		58.5		62.4		0.357
Spannweite	61.5 – 64.1		54.8 – 65.3		54.8 – 65.3		(ANOVA)
Primärtumor							
Kolon	2	66.7	2	40.0	4	50.0	1.000
Rektum	1	33.3	3	60.0	4	50.0	(Fisher)
Primärtumor T1 / T2							
T1 / T2	-	-	1	20.0	1	12.5	1.000
T3 / T4	3	100	4	80.0	7	87.5	(Fisher)
Primärtumor Nodal negativ							
Nodal negativ	-	-	1	20.0	1	12.5	1.000
Nodal positiv	3	100	4	80.0	7	87.5	(Fisher)
CEA Serum							
<200 ng/ml	3	100	4	80.0	7	87.5	1.000
>200 ng/ml	-	-	1	20.0	1	12.5	(Fisher)
Extrahepatische Manifestation							
Nein	3	100	5	100	8	100	1.000
Ja	-	-	-	-	-	-	(Fisher)
FONG-Score							
0 – 2	2	66.7	2	40.0	4	50.0	1.000
3 – 5	1	33.3	3	60.0	4	50.0	(Fisher)
Karnofsky							
Median	100	-	90	-	100	-	0.160
Spannweite	100 – 100		80 – 100		80 – 100		(ANOVA)
Metastassen-diagnose							
synchron	3	100	3	60.0	6	75.0	0.464
metachron	-	-	2	40.0	2	25.0	(Fisher)
Zyklusanzahl							
Median	3	-	6	-	5.5	-	0.116
Spannweite	2 – 6		4 – 8		2 – 8		(ANOVA)
Zeit zwischen Randomisation und Intervention							
Median	5.9	-	12.3	-	9.9	-	0.252
Spannweite	4.5 – 12.4		6.5 – 17.1		4.5 – 17.1		(ANOVA)

In der Subgruppe der Patienten mit lokal ablativer Lebermetastasentherapie entfallen auf den FUFIRI-Arm ein männlicher Patient und 2 weibliche Patientinnen. Im mIROX-Arm wurden insgesamt 5 männliche Patienten und kein weiblicher Patient mit lokal ablativen Verfahren therapiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht ($p=0.107$).

Patienten im Therapiearm mit FUFIRI-Protokoll sind median 63.2 Jahre alt, während die Patienten mit mIROX-Behandlung mit Median 58.3 Jahren knapp 5 Jahre jünger sind. Statistische Signifikanz wird jedoch nicht erreicht ($p=0.357$). Insgesamt entfallen bei 8 lokal ablativ behandelten Patienten 4 Patienten auf einen Primärtumor im Kolon und 4 auf einen Primarius im Rektum. Im FUFIRI-Arm war ein Kolonkarzinom mit 2 zu 1 Fällen häufiger, während im mIROX-Arm ein Rektumkarzinom mit 3 zu 2 Fällen häufiger war ($p=1.000$).

Primärtumoren mit T3 oder T4 waren in beiden Therapiegruppen mit insgesamt 7 Fällen häufiger als niedrige T-Stadien (T1 oder T2). Der Unterschied zwischen FUFIRI und mIROX war statistisch nicht signifikant ($p=1.000$). Ebenso waren nodal-positive Primärtumoren in der Subgruppe mit fast 90 % häufiger vertreten als nodal-negative Primärtumoren ($p=1.000$).

CEA-Werte über 200 ng/ml waren mit 1 vs. 7 Fällen seltener als Werte unter 200 ng/ml. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen existiert dabei nicht ($p=1.000$). Extrahepatische Manifestationen waren in keinem der 8 Fälle der lokal ablativ therapierten Patienten der FIRE Studie vorhanden. Aus den vorangegangenen Faktoren ergibt sich ein FONG-Score von 0 – 2 bei insgesamt 4 Patienten (jeweils 2 Patienten pro Studienarm) und ein FONG-Score von 3 – 5 bei insgesamt 4 Patienten (FUFIRI: 1 Patient vs. mIROX: 3 Patienten) ($p=1.000$).

Der mediane Karnofsky-Performance Status betrug im FUFIRI-Arm 100 % vs. median 90 % im mIROX-Arm ($p=0.160$). Die Spannweite betrug insgesamt 80 bis 100. In keinem der Therapiearme wurden Patienten mit einem KPS von unter 80 bei Studieneinschluss einer lokal ablativen Behandlung zugeführt. Eine synchrone Metastasierung war mit insgesamt 6 Fällen (75.0 %) häufiger als eine metachrone Metastasierung (2 Fälle im mIROX-Arm; 25.0 %). Die Therapiearme unterscheiden sich hier ebenfalls nicht signifikant ($p=0.464$).

Median wurden 3 Zyklen Chemotherapie im FUFIRI-Arm appliziert vs. median 6 Zyklen im mIROX-Arm ($p=0.116$). Die Spannweite betrug 2 bis 6 Chemotherapiezyklen im FUFIRI-Arm und 4 bis 8 Zyklen im mIROX-Arm. Median vergingen etwa 10 Monate (Spannweite 4.5 bis 17.1) zwischen Randomisation und Operation. Im FUFIRI-Arm war die mediane Zeit mit 5.9 Monaten kürzer als im mIROX-Arm (12.3 Monate). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen besteht dabei jedoch nicht ($p=0.252$).

3.5.2. Verkleinerung / „Downsizing“ hepatischer Metastasen durch Chemotherapie

Analog zu den Patienten mit Lebermetastasenresektion wurde durch Größenvergleich der Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Randomisation und unmittelbar vor Intervention die Verkleinerung der hepatischen Filiae evaluiert:

Tabelle 63: Verkleinerung der Lebermetastasen unter Therapie, Subgruppe RFA Patienten

	Status zum Zeitpunkt der Randomisation	Status unmittelbar vor Intervention	p-Wert (Wilcoxon)	Verkleinerung / Downsizing in %
Länge der Metastasen				
Median (mm)	60.0	32.5	0.012	45.9
Spannweite	20.0 – 130.0	8.0 – 60.0		10.0 – 80.0
Breite der Metastasen				
Median (mm)	46.0	28.0	0.012	43.0
Spannweite	20.0 – 130.0	8.0 – 60.0		10.3 – 81.0
Oberfläche der Metastasen				
Median (mm ²)	2731.5	1005.5	0.012	61.8
Spannweite	400.0 – 16900.0	64.0 – 4096.0		19.8 – 96.2
Gesamtoberfläche der Metastasen				
Median (mm ²)	4661.5	1005.5	0.012	81.3
Spannweite	500.0 – 16900.0	144.0 – 4096.0		19.8 – 95.5
Anzahl der Metastasen				
Median	2.5	1.0	0.131	16.7
Spannweite	1.0 – 5.0	1.0 – 4.0		-100 – 80

Durch die je nach Therapiearm durchgeführte Chemotherapie wurden die Lebermetastasen auch in der Gruppe der 8 Patienten mit lokal ablativer Metastasen Therapie in ihrer Länge, Breite, Oberfläche und Gesamtoberfläche signifikant verkleinert (jeweils $p=0.012$). Die Länge der Lebermetastasen reduziert sich um mehr als 45 % von Median 60 mm zum Zeitpunkt der Randomisation auf 32.5 mm vor der Operation ($p=0.012$). Die Metastasenbreite nimmt von Median 46.0 mm auf 28.0 mm um 43.0 % ab ($p=0.012$). Die Oberfläche der größten hepatischen Manifestation reduziert sich um mehr als 60 % (61.8 %) von 2731.5 mm² auf 1005.5 mm² ($p=0.012$). Hinsichtlich der Gesamtoberfläche der Lebermetastasen konnte die Studienmedikation eine Reduktion um über 80 % (81.3%), von insgesamt 4661.5 mm² auf 1005.5 mm² im Median erreichen ($p=0.012$).

Die mediane Metastasenzahl verändert sich durch die Studienmedikation von median 2.5 auf median nur mehr eine Metastase. Die Anzahl der Lebermetastasen reduziert sich um 16.7 %. Statistische Signifikanz wird dabei jedoch nicht erreicht ($p=0.131$).

3.5.3. Überlebenszeitanalyse

In der folgenden Tabelle sind die Überlebenszeiten der Patienten mit Lebermetastasen und nach Intervention mit lokal ablativen Verfahren dargestellt:

Tabelle 64: Überlebenszeiten der Patienten mit lokal ablativen Verfahren therapierten Lebermetastasen

Dauer in Monaten	FUFIRI n=3		miROX n=5		Gesamt n=8		P-Wert Log-rank
	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	
Progressions- freies Überleben (PFS)	8.7	4.7 – 12.8	15.9	2.2 – 29.5	9.5	0.2 – 18.8	0.121
Zeit bis zur Progression (TTP)	8.7	4.7 – 12.8	20.0	3.6 – 36.5	9.5	0.2 – 18.8	0.121
Remissions- dauer (RD)	2.8	1.1 – 4.4	3.6	2.3 – 4.9	3.0	2.7 – 3.3	0.132
Gesamt- überleben (OS)	27.5	5.2 – 49.5	26.4	25.2 – 27.6	26.4	24.1 – 28.7	0.568

* 95% - K.I. = 95 % Konfidenzintervall

Für die Subgruppe der mit lokal ablativen Verfahren behandelten Patienten der FIRE-Studie ergibt sich ein **progressionsfreies Überleben (PFS)** von median 9.5 Monaten. Mit fast 16 Monaten ist das PFS im miROX-Arm deutlich länger als im FUFIRI-Arm (8.7 Monate). Statistische Signifikanz erreicht der Unterschied jedoch nicht ($p=0.121$).

Die **Zeit bis zur Progression (TTP)** beträgt im FUFIRI-Arm 8.7 vs. 20.0 Monate im miROX-Arm. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.121$). Es resultiert eine mediane Zeit bis zum Progress (TTP) von 9.5 Monaten.

Die **Remissionsdauer (RD)** nach lokal ablativer Therapie beträgt median für die 8 Patienten nur 3.0 Monate. Im miROX-Arm ist diese Zeit mit 3.6 Monaten etwas länger als im FUFIRI-Arm mit 2.8 Monaten. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied jedoch nicht ($p=0.132$).

Es resultiert ein medianes **Gesamtüberleben (OS)** von 26.4 Monaten. Im FUFIRI-Arm beträgt das Gesamtüberleben 27.5 vs. 26.4 Monate im miROX-Arm. Der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p=0.568$).

Aufgrund der geringen Fallzahl von nur 8 Patienten (3 vs. 5) wird auf eine graphische Darstellung der Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier Kurven verzichtet.

3.6. Vergleich von chirurgischer Lebermetastasenbehandlung mit lokal ablativen Verfahren

Der folgende Abschnitt vergleicht die beiden Therapiestrategien Operation versus lokal ablative Intervention bei kolorektalen Lebermetastasen hinsichtlich der Patientencharakteristik bei Studieneinschluss, der Verkleinerung der hepatischen Filiae durch die Chemotherapie und in Bezug auf die Überlebenszeiten.

3.6.1. Vergleich der Patientencharakteristiken bei Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Patientencharakteristika von Patienten mit Operation (OP) und lokal ablativer Intervention (RFA):

Tabelle 65: Patientencharakteristik OP- und RFA-Patienten

	OP n=38	%	RFA n=8	%	Gesamt n=46	%	p-Wert
Geschlecht							
männlich	26	68.4	6	75.0	32	69.6	1.000 (Fisher)
weiblich	12	31.6	2	25.0	14	30.4	
Alter bei Randomisation							0.663 (ANOVA)
Median [Jahre]	62.7	-	62.4	-	62.7	-	
Spannweite	32.5 – 73.1		54.8 – 65.3		32.5 – 73.1		
Primärtumor							0.700 (Fisher)
Kolon	23	60.5	4	50.0	27	58.7	
Rektum	15	39.5	4	50.0	19	41.3	
Primärtumor							1.000 (Fisher)
T1 / T2	5	13.2	1	12.5	6	13.0	
T3 / T4	33	86.8	7	87.5	40	87.0	
Primärtumor							0.230 (Fisher)
Nodal negativ	15	39.5	1	12.5	16	34.8	
Nodal positiv	23	60.5	7	87.5	30	65.2	
CEA Serum							1.000 (Fisher)
<200 ng/ml	32	84.2	7	87.5	39	84.8	
>200 ng/ml	5	13.2	1	12.5	6	13.0	
unbekannt	1	2.6	-	-	1	2.2	
Extrahepatische Manifestation							0.325 (Fisher)
Nein	31	81.6	8	100	39	84.8	
Ja	7	18.4	0	0	7	15.2	
Metastasierung							0.645 (Fisher)
synchron	31	81.6	6	75.0	37	80.4	
metachron	7	18.4	2	25.0	9	19.6	
FONG-Score							0.693 (Fisher)
0 – 2	24	63.2	4	50.0	28	60.9	
3 – 5	14	36.8	4	50.0	18	39.1	
Karnofsky							0.674 (ANOVA)
Median	100	-	100	-	100	-	
Spannweite	70 – 100		80 – 100		70 – 100		
Zyklusanzahl							< 0.001 (ANOVA)
Median	3.0	-	5.5	-	3.00	-	
Spannweite	1 – 7		2 – 8		1 – 8		
Zeit zwischen Rand. – Intervention [Monate]							0.058 (ANOVA)
Median	5.4	-	9.9	-	5.8	-	
Spannweite	3.7 – 23.5		4.5 – 17.1		3.7 – 23.5		

In beiden Therapiegruppen sind Männer häufiger einer chirurgischen oder lokalablativen Therapie der Lebermetastasen zugeführt worden. Ihr Anteil liegt in beiden Gruppen etwa um 70 %. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=1.000$).

Hinsichtlich des Alters bei Randomisation liegen beide Gruppen mit etwa 62 Jahren im Median vergleichbar ($p=0.663$). Das Kolon ist als Lokalisation des Primärtumors mit 27 Fällen insgesamt häufiger betroffen als das Rektum (19 Fälle). Der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p=0.700$).

Sowohl in der Gruppe der operativ resezierten als auch der lokal ablativ behandelten Patienten sind T3 und T4 Stadien des Primärtumors (87 %) häufiger vertreten als T1 und T2 Tumoren (13 %). Der p-Wert beträgt 1.000.

Ebenso sind die Patienten häufiger nodal positiv, also mit initial tumorbefallenen lokalen Lymphknoten (etwa 65 %). In der Gruppe der lokal ablativ therapierten Patienten sind Lymphknoten in 7 von 8 Fällen positiv diagnostiziert worden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen operativ und lokal ablativ therapierten Patienten liegt jedoch nicht vor ($p=0.230$).

CEA-Werte über 200 ng/ml sind in beiden Gruppen deutlich seltener als Werte unter 200 ng/ml. In etwa 86 % der Patienten liegt der CEA-Wert unter 200 ng/ml. Nur in insgesamt 6 von 46 Fällen wurde ein Wert über 200 ng/ml gemessen. Bei einem Patienten ist der Baseline CEA-Wert unbekannt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen existiert nicht ($p=1.000$).

Extrahepatische Manifestationen sind nur in insgesamt 7 Fällen vorhanden. Diese 7 Patienten sind alle chirurgisch lebermetastasenreseziert worden. In der Gruppe der lokal ablativ behandelten Patienten waren keine extrahepatischen Manifestationen beschrieben worden. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0.325$).

Eine synchrone Metastasierung war in insgesamt 37 Fällen (80.4 %) häufiger als eine metachrone Metastasierung (9 Fälle, 19.6 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen besteht dabei nicht ($p=0.645$).

Der mediane Karnofsky-Performance Status betrug in beiden Therapiearmen 100 %. Die Spannweite betrug insgesamt 70 bis 100 %. In der Subgruppe der operativ therapierten Patienten lag das Minimum bei 70 % und in der Gruppe der lokal ablativ therapierten Patienten bei 80 %. Der p-Wert beträgt 0.674 und der Unterschied ist damit statistisch nicht signifikant.

Hinsichtlich der Anzahl applizierter Chemotherapiezyklen existiert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen: In der Gruppe der chirurgisch resezierten Patienten mit Lebermetastasen wurden median 3 Zyklen Chemotherapie durchgeführt (Spannweite 1 – 7 Zyklen). Mit 5.5 applizierten Chemotherapiezyklen wurde in der Gruppe der lokal ablativ behandelten Patienten deutlich länger und insgesamt intensiver chemotherapiert. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.001$).

Median vergingen 5.4 Monate zwischen Randomisation und Operation in der Gruppe der operativ behandelten Patienten und fast 10 Monate in der Gruppe der mit lokal ablativen Verfahren therapierten Patienten (Gesamt-Spannweite 3.7 bis 23.5). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen besteht dabei jedoch nicht ($p=0.058$).

3.6.2. Vergleich der Größenänderung der Lebermetastasen unter Chemotherapie

In der folgenden Tabelle ist die Verkleinerung der Lebermetastasen unter Therapie im Vergleich zwischen operativ und lokal ablativ behandelten Patienten dargestellt:

Tabelle 66: Verkleinerung der Lebermetastasen unter Therapie, Vergleich OP vs. RFA

	Status zum Zeitpunkt der Randomisation			Status vor Operation / Intervention			Statistischer Vergleich der Größenreduktion OP vs. RFA	Verkleinerung in %			
	OP	RFA	p-Wert	OP	RFA	p-Wert		Wilcox.	OP	RFA	p-Wert
Länge der Metastasen	34.0	60.0	.157	22.0	32.5	.679	< 0.001	33.3	45.9	.325	
Median (mm)	6.6 –	20.0 –		0.0 –	80.0 –			-130 –	10 –		
Spannweite	150.0	120.0		124.0	60.0			100	80		
Breite der Metastasen	26.0	46.0	.050	19.5	28.0	.256	<0.001	35.0	43.0	.465	
Median (mm)	5.5 –	20.0 –		0.0 –	8.0 –				-100 –		10.3 –
Spannweite	120.0	130.0		89.0	60.0				100		81.0
Oberfläche der Metastasen	832.5	2731.5	.146	400.0	1005.5	.688	<0.001	57.61	61.8	.404	
Median (mm ²)	36.7 –	400.0 –		000 –	64.0 –				361.54		19.8 –
Spannweite	18000.0	16900.0		11136.0	4096.0				- 100.0		96.2
Gesamtoberfläche der Metastasen	1053.0	4661.0	.077	500.0	1005.5	.803	<0.001	57.1	81.3	.193	
Median (mm ²)	36.1 –	500.0 –		0.0 –	144.0 –				-217.1 –		19.8 –
Spannweite	19250.0	16900.0		11136.0	4096.0				100.0		95.5
Anzahl der Metastasen	2.0	2.5	.307	2.0	1.0	.688	0.011	0.0	0.0	.570	
Median								-100 –	-100 –		
Spannweite	1 – 6	1 – 5		1 – 4	1 – 4			100	80		

Auffallend ist, dass sowohl die Länge als auch die Breite und damit folglich die Oberfläche der Lebermetastasen bei den Patienten mit RFA deutlich größer ist, als bei Patienten mit Lebermetastasenresektion. Die Metastasenbreite erreicht dabei sogar grenzwertige Signifikanz ($p=0.050$). Auch die Gesamtoberfläche ist bei diesen Patienten fast viermal größer. Die Anzahl ist dabei mit einem Median von 2.0 versus 2.5 nur geringfügig höher. Wie bereits in Tabelle 50 und Tabelle 63 dargestellt kommt es unter Therapie in beiden Gruppen zu einer deutlichen und statistisch signifikanten bzw. signifikanten Größenreduktion. Im Vergleich zwischen den beiden Subgruppen ist die Größenreduktion getestet mit dem Wilcoxon-Rangsummentest bei den Patienten mit RFA jedoch signifikant größer als bei den Patienten mit chirurgischer Resektion ($p<0.001$). Auch die Reduktion der Metastasenzahl ist signifikant höher ($p=0.011$). Vergleicht man hingegen die Größenreduktion zwischen Randomisation und Intervention in Prozent erreicht die statistische Testung keine Signifikanz, obwohl in der Gruppe der Patienten mit RFA eine um rund 10 bis 20 % höhere Verkleinerung der Metastasenlänge, -breite, und -Oberfläche stattgefunden hat.

3.6.3. Vergleich der Überlebenszeiten

In der folgenden Tabelle werden die Überlebenszeiten (PFS, TTP, RD und OS) analog zur Gesamtauswertung der Studie und den Subgruppen angegeben. Die Ergebnisse der Patienten mit operativer Lebermetastasenresektion werden den Resultaten der Patienten mit lokal ablativ therapierten Verfahren gegenübergestellt:

Tabelle 67: Vergleich der Überlebenszeiten zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten mit Lebermetastasen

Dauer in Monaten	OP n=38		RFA n=8		Gesamt n=46		P-Wert
	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	Median	95% - K.I.*	Log-rank
Progressions- freies Überleben (PFS)	20.9	13.2 – 28.7	9.5	0.2 – 18.8	16.4	10.3 – 22.4	0.046
Zeit bis zur Progression (TTP)	21.3	14.8 – 27.8	9.5	0.2 – 18.8	20.0	12.7 – 27.4	0.105
Remissions- dauer (RD)	14.0	9.7 – 18.4	3.0	2.7 – 3.3	11.5	3.1 – 19.9	<0.001
Gesamt- überleben (OS)	45.8	36.4 – 55.3	26.4	24.1 – 28.7	41.1	34.7 – 47.8	<0.001

* 95%-K.I. = 95%-Konfidenzintervall

Vergleicht man das mediane **progressionsfreie Überleben (PFS)** der Patienten, so leben Patienten, die eine Operation der Lebermetastasen erhalten haben, mit 20.9 Monaten (95% K.I. 13.2 – 28.7) mehr als doppelt so lange wie Patienten, deren Lebermetastasen mit lokal ablativen Verfahren therapiert wurden. Diese Patienten haben ein medianes progressionsfreies Überleben von 9.5 Monaten (95% K.I. 0.2 – 18.8). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.046$). Für alle Patienten mit zusätzlich zur systemischen Chemotherapie durchgeführten Therapien der hepatischen Metastasierung ergibt sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 16.4 Monaten (95% K.I. 10.3 – 22.4).

Lebermetastasenoperierte Patienten hatten eine mediane **Zeit bis zur Progression (TTP)** von 21.3 Monaten (95% K.I. 14.8 – 27.8) vs. 9.5 Monaten (95% K.I. 0.2 – 18.8) in der Gruppe der lokal ablativ therapierten Patienten. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.105$). Für alle 46 Patienten mit Therapie der Lebermetastasen besteht eine mediane Zeit bis zur Progression (TTP) von 20.0 Monaten (95% K.I. 12.7 – 27.4).

Bei der medianen **Remissionsdauer (RD)** besteht mit 14.0 Monaten (OP) vs. 3.0 Monaten (RFA) ein signifikanter Unterschied ($p<0.001$) zwischen den beiden Gruppen. Für das Gesamtkollektiv mit allen 46 zusätzlich lebermetastasen therapierten Patienten ergibt sich eine mediane Remissionsdauer (RD) von 11.5 Monaten (95% K.I. 3.1 – 19.9).

Mit 45.8 Monaten (95% K.I. 36.4 – 55.3) liegt das mediane **Gesamtüberleben (OS)** der operierten Patienten deutlich über dem der mit lokal ablativ therapierten Patienten mit 26.4 Monaten (95% K.I.

24.1 – 28.7). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.001$). Das Gesamtüberleben (OS) der 46 Patienten beider Subgruppen liegt bei 41.1 (95% K.I. 34.7 – 47.8).

In den folgenden vier Abbildungen sind das mediane progressionsfreie Überleben (PFS), die mediane Zeit bis zur Progression (TTP), die mediane Remissionsdauer (RD) und das mediane Gesamtüberleben (OS) als Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Analog der vorangegangenen graphischen Darstellungen repräsentiert die blaue Kurve Patienten mit Lebermetastasenoperation (OP) und die grüne Kurve Patienten mit RFA-therapierten Lebermetastasen. Zensierte Werte sind als Kreuze („+“) innerhalb der Kurve gekennzeichnet.

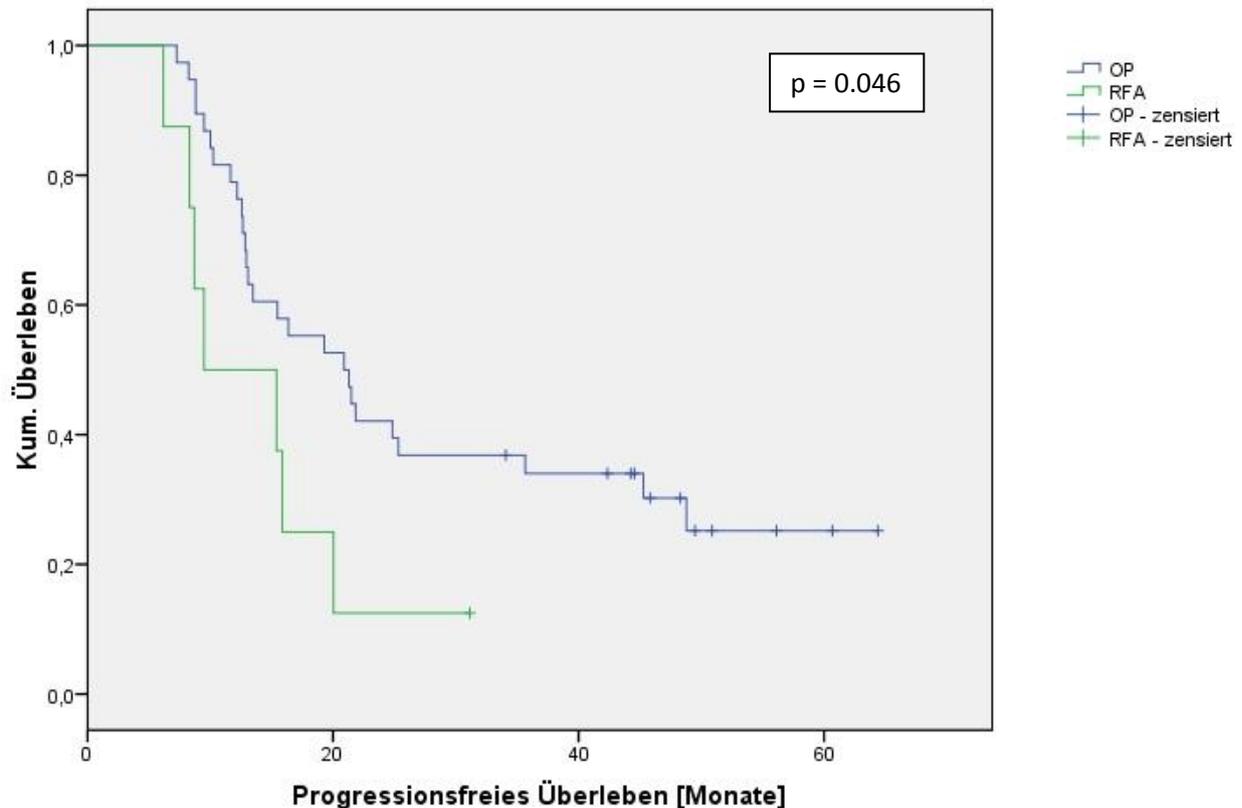


Abbildung 23: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten

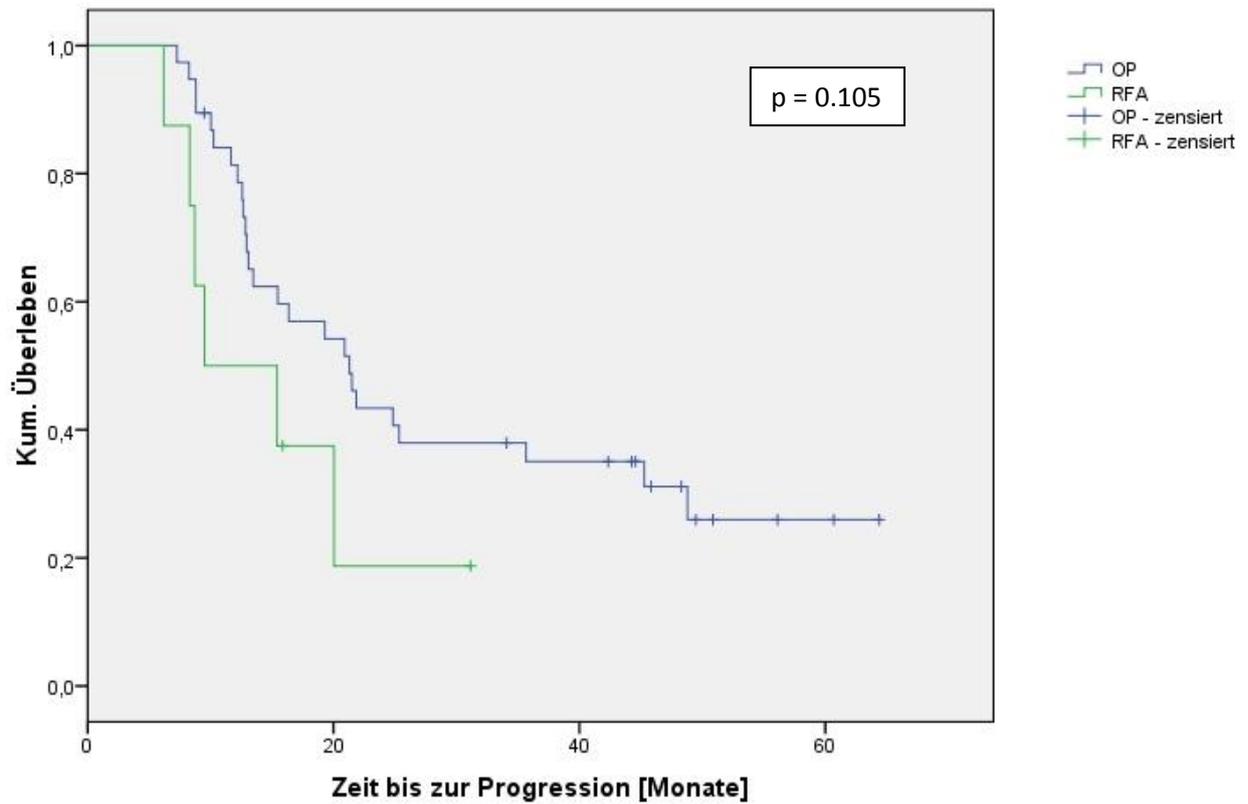


Abbildung 24: Vergleich der Zeit bis zur Progression (TTP) zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten

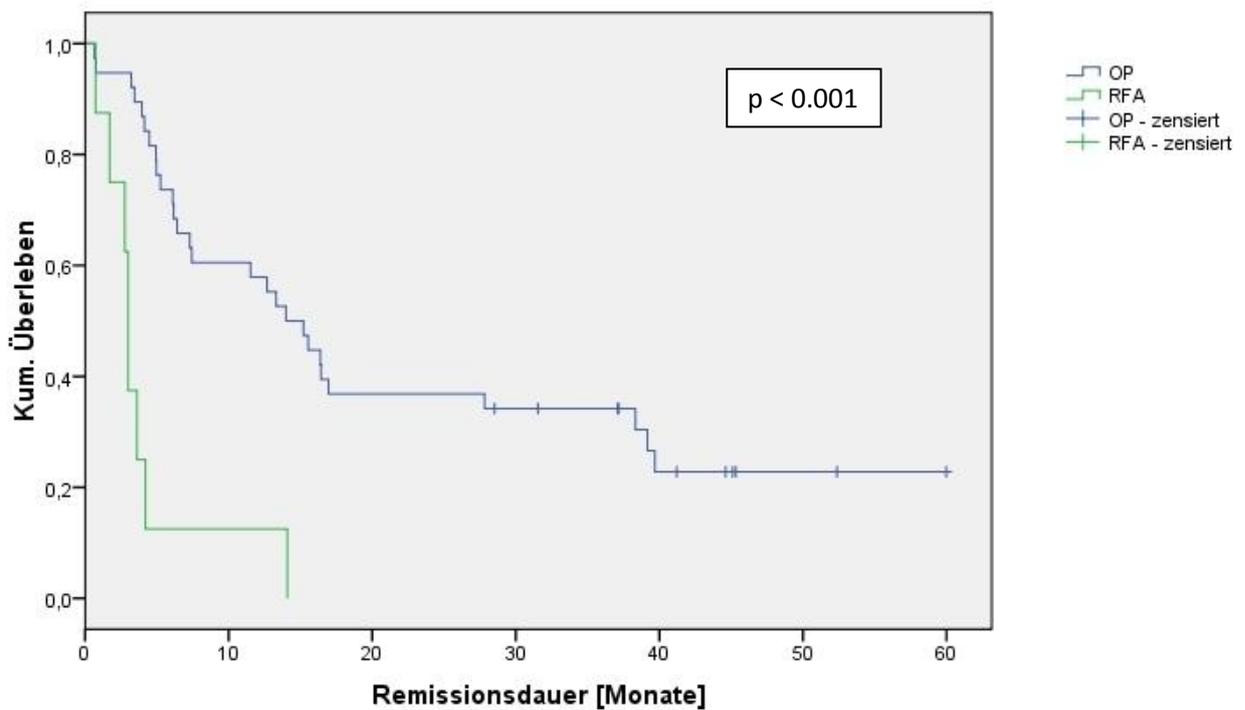


Abbildung 25: Vergleich der Remissionsdauer (RD) zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten

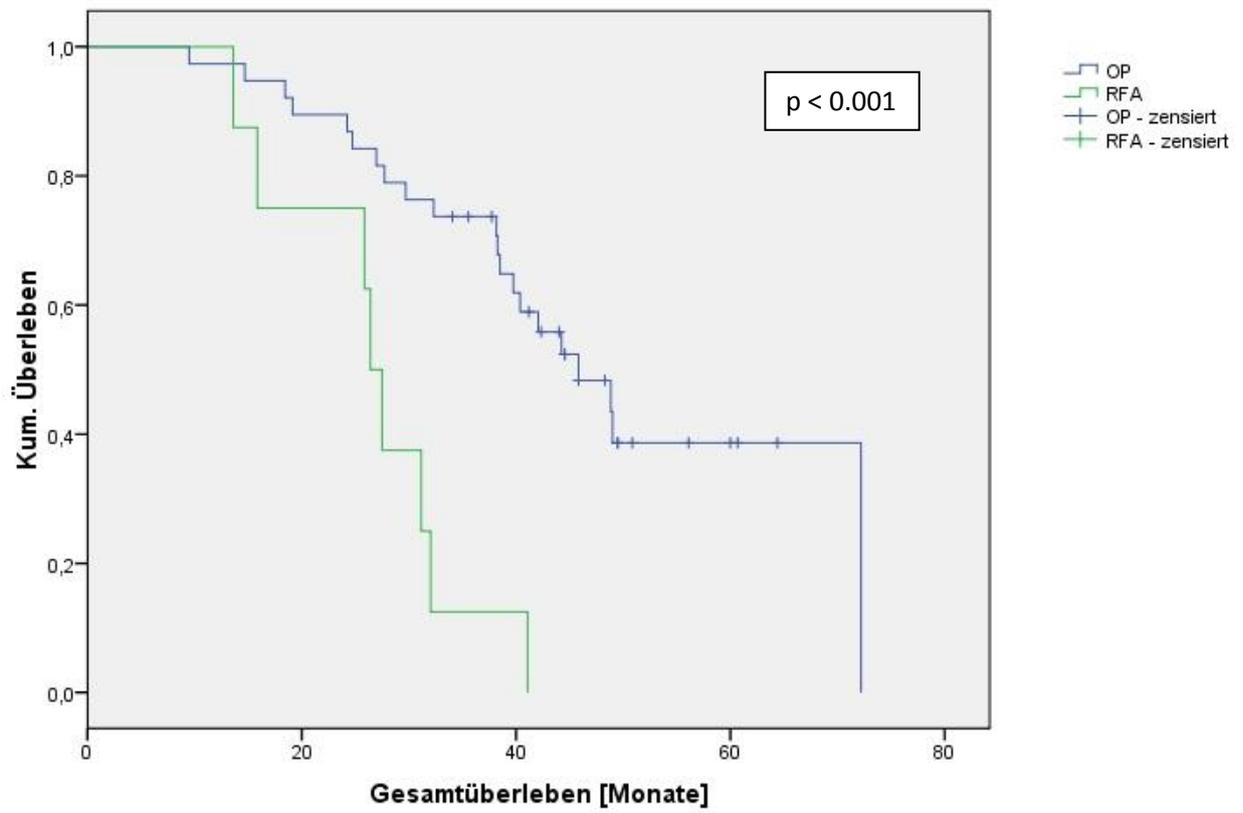


Abbildung 26: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten

3.7. Zweitlinientherapie

Neben der First-Line Therapie im Rahmen der FIRE-Studie lagen für 331 der 479 randomisierten Patienten auch Informationen zur Zweitlinientherapie (Second-Line Therapie) vor. Tabelle 68 zeigt den Anteil der Patienten mit First-Line Therapie und mit First- sowie Second-Line Therapie nach Therapiearm aufgeschlüsselt:

Tabelle 68: Anzahl Patienten mit First- und Second-Line Therapie

First- und Second-Line Therapien der FIRE-Studie	FUFIRI n=238		miROX n=241		Gesamt n=479		p-Wert (Chi- Quadrat)
	n=	%	n=	%	n=	%	
nur First-Line	71	29.0	77	32.0	148	30.9	0.687
First- und Second-Line	167	70.2	164	68.0	331	69.1	
Gesamt	238	100.0	241	100.0	479	100.0	

Insgesamt beträgt der Anteil an Patienten die sowohl eine First-Line Therapie als auch eine Second-Line Therapie erhalten haben 69.1 % (331 von 479 Patienten). Davon entfallen 167 Patienten auf den FUFIRI- und 164 auf den miROX-Arm. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.687$). Nur etwa 30 % der Patienten haben ausschließlich eine First-Line Therapie im Rahmen der FIRE-Studie erhalten.

Nachdem das Studiendesign für die Second-Line Therapie einen Crossover zum Vergleichstherapiearm vorgesehen hatte, zeigt die folgende Tabelle den Anteil durchgeführter Crossover Second-Line Therapien:

Tabelle 69: Anteil des Crossovers als Second-Line Therapie

Anteil Crossover	FUFIRI n=238		miROX n=241		Gesamt n=479		p-Wert (Chi-Quadrat)
	n=	%	n=	%	n=	%	
nur First-Line	71	29.0	77	32.0	148	30.9	0.687
Crossover Second-Line	92	38.7	85	35.2	177	37.0	0.501
Andere Second-Line	75	31.5	79	32.8	154	32.2	0.842
Gesamt	238	100.0	241	100.0	479	100.0	1.000

Mehr als ein Drittel der Patienten (37.0 %) wurde nach First-Line Therapie im Rahmen eines Crossovers weiterbehandelt. Patienten, welche FUFIRI als Erstlinienbehandlung erhalten hatten, wurden mit miROX weiterbehandelt und vice versa. Auf den FUFIRI-Arm entfallen 92 Patienten (38.7 %) und auf miROX 85 Patienten (35.2 %). Der Unterschied ist dabei statistisch nicht signifikant ($p=0.501$). Rund ein Drittel der Patienten, 75 Patienten im FUFIRI- und 79 Patienten im miROX-Arm, haben eine andere Second-Line Therapie nach First-Line Therapie erhalten. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ist ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p=0.842$).

Nachdem in einer Analyse von Grothey et al. gezeigt werden konnte, dass das Gesamtüberleben vom Einsatz der drei Zytostatika 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin während der Erstlinien und Folgetherapien beeinflusst wird, wurde die Second-Line Therapie nach FIRE-Studie auch dahingehend

untersucht [57]. Patienten, die beispielsweise nach mIROX eine 5-FU-haltige Chemotherapie bzw. Patienten, die nach FUFIRI eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie erhalten haben, erfüllen diese Voraussetzungen. Wurde nach First-Line Therapie ein Crossover durchgeführt, sind ebenfalls alle drei Zytostatika zum Einsatz gekommen. Tabelle 70 zeigt den Anteil der Patienten an den jeweiligen Therapiearmen, die alle drei Zytostatika erhalten haben:

Tabelle 70: Second-Line Therapien mit dem Anteil Patienten mit Zugang zu allen 3 Substanzen (5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin)

Therapien	FUFIRI n=238		mIROX n=241		Gesamt n=479		p-Wert (Chi-Quadrat)
	n=	%	n=	%	n=	%	
Gesamt Second-Line	167	70.2	164	68.0	331	69.1	0.687
Crossover Second-Line	92	38.7	85	35.2	177	37.0	0.501
Andere Second-Line	75	31.5	79	32.8	154	32.2	0.842
davon alle 3 Substanzen	33	13.9	49	20.3	82	17.1	0.060
alle 3 Substanzen Gesamt	125	52.5	134	55.6	259	54.1	0.599

Insgesamt 154 Patienten (32.2 %) erhielten als Second-Line Therapie eine andere Chemotherapie als den nach dem empfohlenen Crossover. Davon erfüllten jedoch 82 der 154 Patienten die Kriterien von Grothey et al. und es wurden innerhalb der Erst- und Zweitlinientherapie alle drei Zytostatika 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin appliziert. Diese Patienten ergeben zusammen mit den Patienten mit einem Crossover die Gesamtzahl der Patienten mit allen drei Zytostatika: Der Anteil an Patienten der FIRE-Studie, die im Rahmen ihrer First- und Second-Line Therapie alle drei Substanzen erhalten haben beträgt somit insgesamt 54.1 % (259 von 479 Patienten). Davon sind 125 Patienten aus dem FUFIRI- und 134 Patienten aus dem mIROX-Arm. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.599$).

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit vergleicht die experimentelle Kombination von Irinotecan plus Oxaliplatin (mIROX) mit der etablierten Kombination von Irinotecan und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FUFIRI) als Therapieprotokoll beim metastasierten kolorektalen Karzinom. Primäres Studienziel war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS). Zusätzlich wurde das mediane Gesamtüberleben (OS), die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) und die mediane Remissionsdauer (RD) explorativ evaluiert. Für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden prognostische Faktoren identifiziert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neben der Effektivitätsanalyse auch genaue Untersuchungen zur Toxizität und schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen durchzuführen. Speziell für die 60-Tagesmortalität wurden prognostische Faktoren identifiziert, mit deren Hilfe in Zukunft Patienten vor Therapiebeginn identifiziert werden könnten, die von einer intensiven Chemotherapie nicht profitieren.

In den vergangenen Jahren sind große Fortschritte auf dem Gebiet der Lebermetastasen Chirurgie erzielt worden. So können Patienten im metastasierenden Stadium der Erkrankung durch die Kombination von systemischer Chemotherapie und Lebermetastasen Chirurgie kurativ therapiert werden. Auch lokal ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) könnten dabei einen festen Stellenwert in der Therapie von Lebermetastasen erlangen. Daher wurde die Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasenoperationen oder lokal ablativen Verfahren separat ausgewertet und verglichen. Neben der Überlebenszeitanalyse wurden die Tumormessungen vor Randomisation und vor Intervention verglichen und so die durch systemische Chemotherapie erzielte Verkleinerung (Downstaging) quantifiziert.

Durch das Crossover-Design der FIRE-Studie und die Dokumentation der bei einem Teil der Patienten durchgeführten Zweitlinientherapie in der Nachbeobachtung wurde der Stellenwert der Chemotherapie nach Progression unter der Erstlinientherapie untersucht. Auch wurde der Einfluss des Einsatzes aller drei zytotoxischen Substanzen 5-FU/LV, Irinotecan und Oxaliplatin im Vergleich zu publizierten Phase III Studien evaluiert.

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit publizierten Arbeiten zur Kombination von 5-FU/Folinsäure und Irinotecan (FUFIRI/FOLFIRI) sowie Irinotecan und Oxaliplatin (IROX/mIROX) beim metastasierten kolorektalen Karzinom verglichen. Zur besseren Übersicht sind die verschiedenen Kombinationsprotokolle mit genauer Dosierung, Applikationshäufigkeit sowie Ansprechraten, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tabelle 71: Publierte Chemotherapieprotokolle und Ergebnisse im Vergleich zur FIRE-Studie

Autor	1st- / 2nd-Line	Chemotherapie-protokoll	n=	Ansprechraten	PFS	OS
Scheithauer et al. [140]	IROX 2 nd -Line	Irinotecan 80 mg/m ² (wöchentlich) + Oxaliplatin 85mg/m ² (alle 2 Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause / IROX)	36	42 % (CR+PR) (+ 36 % SD)	*7.5	-
Wasserman et al. [164]	IROX 2 nd -Line	Irinotecan 150-250 mg/m ² + Oxaliplatin 85 – 110 mg/m ² (alle 3 Wochen / IROX)	24	29 % (PR) (+ 38 % SD)	*7.4	15.8
Goldberg et al. [49]	IROX 1 st -Line	Irinotecan 200 mg/m ² + Oxaliplatin 85 mg/m ² (alle 3 Wochen / IROX)	264	35 %	6.5	17.4
		Oxaliplatin 85 mg/m ² + 5-FU 400 mg/m ² bolus + 600 mg/m ² (T1+T2) + Folinsäure 200 mg/m ² (alle 2 Wochen / FOLFOX-4)	267	45 %	8.7	19.5
		Irinotecan 125 mg/m ² + 5-FU 500 mg/m ² bolus + Folinsäure 20 mg/m ² (T1,8,15,22 alle 6 Wochen / IFL)	264	31 %	6.9	15.0
Köhne et al. [78]	FUFIRI 1 st -Line	Irinotecan 80 mg/m ² + 2300/2000 mg/m ² 5-FU + 500mg/m ² Folinsäure (wöchentlich / FUFIRI)	214	62.2 %	8.5	20.1
		2600 mg/m ² 5-FU + 500 mg/m ² Folinsäure (wöchentlich / FUFIRA)	216	34.4 %	6.4	16.9
FIRE-Studie Heinemann et al. (Publikation eingereicht)	mIROX vs. FUFIRI 1 st -Line	Irinotecan 80 mg/m ² + 2000 mg/m ² 5-FU + 500mg/m ² Folinsäure (wöchentlich / FUFIRI) (siehe Tabelle 12)	238	40.8 %	8.2	21.8
		Irinotecan 80 mg/m ² (wöchentlich) + Oxaliplatin 85mg/m ² (alle 14 Tage / mIROX) (siehe Tabelle 13)	241	40.7 %	7.2	18.9

* TTP = Time to progression = Zeit bis zur Progression; 1st-Line = Erstlinientherapie; 2nd-Line= Zweitlinientherapie

4.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Von insgesamt 495 evaluierten Patienten konnten 479 in die Studie randomisiert werden. 16 Patienten mussten von weiteren Analysen ausgeschlossen werden, davon 15 aufgrund fehlender weiterer Dokumentation. Ein Patient verletzte mit einer Hyperbilirubinämie die Einschlusskriterien.

Die 479 Patienten wurden in die beiden Therapiearme randomisiert und waren hinsichtlich Geschlecht, Alter, KPS, Primärtumorlokalisation, adjuvanter Vorbehandlung, Zeit von Diagnose bis zur Randomisation, T-Stadium, N-Stadium, Anzahl der Metastasen, LDH, CEA, AP und Leukozyten-Wert weitgehend ausgeglichen auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Die beiden Therapiearme sind hinsichtlich der Patientencharakteristika bei Randomisation ausgeglichen und die Auswertungen hinsichtlich Toxizität und Effektivität vergleichbar.

4.2. Toxizitätsanalyse

4.2.1. Unerwünschte Ereignisse - Adverse Events (AE)

Insgesamt traten im Standard-Therapiearm (FUFIRI) 1462 unerwünschte Ereignisse (pro Patient Analyse) auf. Unter mIROX-Therapie wurden im gleichen Zeitraum 1752 sog. „Adverse Events“ (AEs) gemeldet. Davon entfallen 1337 Events im FUFIRI-Arm und 1542 Events im mIROX-Arm auf CTC Grad I und II. Grad III und IV Toxizitäten traten bei 125 Patienten unter FUFIRI- und bei 210 Patienten unter mIROX-Therapie auf. Sowohl Grad I+II als auch Grad III+IV Toxizitäten waren damit unter mIROX-Therapie häufiger aufgetreten. Im Folgenden werden hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten getrennt diskutiert, wobei gastrointestinale und neurologische Toxizitäten von besonderem Interesse sind.

4.2.1.1. Hämatologische Toxizität

Zu den hämatologischen Toxizitäten zählen Leukozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie und neutropenisches Fieber. Sowohl 5-FU als auch Irinotecan und Oxaliplatin weisen hämatologische Nebenwirkungen wie Leukozytopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Febrile Neutropenie als typische Nebenwirkung auf [59, 114, 136]. In der vorliegenden FIRE-Studie traten unter der Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (mIROX) hämatologische Adverse Events insgesamt häufiger auf als unter Kombination von 5-FU/Folinsäure und Irinotecan (siehe Tabelle 21, Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24).

Dies bestätigt die Ergebnisse von Scheithauer et al., die in einer kleineren Studie mit 36 Patienten mit ähnlicher Medikamentendosierung (Irinotecan 80 mg/m² + Oxaliplatin 85 mg/m², jedoch im Unterschied zur FIRE Studie im Abstand von 14 Tagen) neben gastrointestinalen vor allem hämatologische Toxizitäten unter Kombination von Irinotecan mit Oxaliplatin beobachten konnten [140]. Nachdem bei 32 von 36 Patienten (89 %) eine Leukozytopenie, bei 4 von 36 Patienten sogar mit Grad III+IV auftrat, wurde in der Studie G-CSF (Granulocyte-Colony stimulating factor) bei 31 von 36 Patienten (86.1 %) eingesetzt.

Auch in der Phase I Studie von Wasserman et al. war Neutropenie bei 14 von 39 Patienten (36 %) die häufigste Grad III / IV Toxizität [164]. Jedoch verwendeten Wasserman et al. mit 200 mg/m² Irinotecan eine wesentlich höhere Dosierung, was die höhere Neutropenierate erklären könnte.

Goldberg et al. berichten in ihrer Arbeit bei 256 Patienten unter IROX-Therapie von einer Neutropenierate von 36 % und von insgesamt 11 % febrilen Neutropenien [49].

Köhne et al. berichten dagegen Leukozytopenieraten (7 %) und febrile Neutropenie (3 %) im FUFIRI-Arm der EORTC 40986 Studie [78]. Jedoch war ein FUFIRI-Protokoll mit einer höheren 5-FU Dosierung (2.6 g/m²) verwendet worden, was die etwas höheren Raten im Vergleich zum FUFIRI Arm der FIRE-Studie (2.0 g/m²) erklärt.

Zusammenfassend liegt die hämatologische Toxizität im FUFIRI-Arm niedriger als im mIROX-Arm. Im Vergleich zur Studie von Köhne et al. konnte durch niedrigere Dosierung von 5-FU eine niedrigere hämatologische Toxizitätsrate im FUFIRI-Arm erreicht werden [78]. Die Rate an Leukozytopenien und besonders der febrilen Neutropenien im mIROX-Arm lag deutlich unter den publizierten Daten von Scheithauer et al., Wasserman et al., und Goldberg et al. Hier könnte die Modifikation des IROX-Protokolls mit insgesamt niedrigerer Irinotecan Dosierung eine entscheidende Rolle gespielt haben. Die niedrigere Rate an febrilen Neutropenien im Vergleich zu Goldberg et al. kann durch die wöchentliche Applikation in der FIRE-Studie und die Tatsache, dass eine Irinotecan-induzierte Neutropenie nicht kumulativ auftritt erklärt werden. Goldberg et al. verwendeten in ihrer Studie eine höhere Dosierung mit Irinotecan 200 mg/m² alle 3 Wochen.

Die im Vergleich zum FUFIRI-Arm der FIRE-Studie höhere Rate an hämatologischen Toxizitäten lässt sich möglicherweise durch eine Verstärkung der jeweiligen Toxizitäten in der Kombinationstherapie erklären, auch wenn die Arbeit von Cvitkovic et al. in ihrer Arbeit keine höhere Toxizität unter Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin nachweisen konnte [32].

4.2.1.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Bei der Beurteilung der nicht-hämatologischen Toxizität in der FIRE-Studie sind gastrointestinale und neurologische Adverse Events von besonderem Interesse. Sowohl 5-FU als auch Irinotecan und Oxaliplatin weisen gastrointestinale Toxizitäten wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö im Nebenwirkungsspektrum aus [59, 114, 136]. Irinotecan und Oxaliplatin als Einzelsubstanzen sogar in besonderem Maße.

Gastrointestinale Toxizität

Unerwünschte Ereignisse wie **Übelkeit und Erbrechen** nach Chemotherapie traten in beiden Therapiearmen insgesamt häufig auf. Eine statistisch signifikante Häufung in einem der Therapiearme liegt dabei nicht vor. Adverse Events mit CTC-Grad III+IV waren mit einer Häufigkeit von unter 5 % selten dokumentiert worden (siehe Tabelle 21, Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24).

Bei **Diarrhoen** werden Diarrhoen innerhalb von 24 Stunden nach Chemotherapieapplikation (sog. Früh-Diarrhoen) von verzögerten Diarrhoen (nach 24 Stunden) unterschieden. Diarrhö innerhalb von 24 Stunden trat unter FUFIRI-Therapie etwas seltener auf als unter mIROX-Therapie. Im mIROX-Arm waren zudem Grad III+IV Früh-Diarrhoen ebenfalls häufiger gemeldet worden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen liegen dabei nicht vor. **Verzögerte Diarrhoen** (d.h.

mindestens nach 24 Stunden nach Chemotherapieapplikation) traten unter mIROX Therapie statistisch signifikant häufiger auf (78.8 % vs. 68.1 %; $p=0.010$). Schwere Spät-Diarrhö Grad III+IV war ebenfalls im mIROX-Arm häufiger mit 29.9 % versus 18.9 % der Patienten ($p=0.007$). (siehe Tabelle 21, Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24).

In der Arbeit von Scheithauer et al. wurden unter den nicht-hämatologischen Toxizitäten unter IROX-Therapie vor allem gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Stomatitis, beschrieben. Diarrhö Grad III+IV trat bei 19 % der Patienten auf und die Gesamtrate an Diarrhö (Grad I-IV) betrug 78 % [140].

In der Arbeit von Goldberg et al. wird im IROX-Arm von Grad III+IV Übelkeit und Erbrechen bei 19 % bzw. 22 % berichtet und eine Rate an Grad III+IV Diarrhoen von 24 % angegeben [49].

In der Arbeit von Köhne et al. trat unter FUFIRI-Therapie Übelkeit und Erbrechen bei 8 bzw. 7 % sowie Diarrhö bei 29 % der Patienten mit CTC Grad III-IV auf [78].

Zusammenfassend waren gastrointestinale Toxizitäten in beiden Therapiearmen unter den nicht-hämatologischen Adverse Events führend. Insgesamt waren **Übelkeit und Erbrechen** mit CTC Grad I bis IV in beiden Therapiearmen ähnlich häufig. Schwere Grad III+IV Übelkeit war dabei im mIROX-Arm häufiger, was durch die Kombination zweier hoch-emetogener Substanzen Irinotecan plus Oxaliplatin (jeweils Stufe 4) erklärt werden kann. 5-FU weist in der verwendeten Dosierung nur eine mäßige Emetogenität (Stufe 3) auf. Im Vergleich zu den angegebenen Raten an Übelkeit und Erbrechen von Goldberg et al. konnten in der modifizierten Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (mIROX) der vorliegenden Studie deutlich niedrigere Raten erreicht werden [49]. Der FUFIRI-Arm der FIRE Studie lag hinsichtlich der Adverse Events Übelkeit und Erbrechen ebenfalls deutlich unter den Daten der Referenzstudie von Köhne et al. [78].

Diarrhö, sowohl spät als auch innerhalb von 24 Stunden als sog. „Früh-Diarrhö“, war in beiden Therapiearmen eine sehr häufige Nebenwirkung. Verzögerte Diarrhoen unter Irinotecan Therapie traten dabei im mIROX-Arm (29.9 %) statistisch signifikant häufiger auf als im FUFIRI-Arm (18.9 %). Im Vergleich zu den Arbeiten von Scheithauer et al. und Goldberg et al. lag die Rate der Spät-Diarrhö im mIROX-Arm der vorliegenden Arbeit um 10 bzw. 6 % über den publizierten Daten. Die höhere Rate im Vergleich zu Goldberg et al. könnte durch eine häufigere Applikation (wöchentliche Gabe bei mIROX vs. dreiwöchentlicher Gabe bei Goldberg et al.) erklärt werden. Im Vergleich zu Scheithauer et al. liegen die Ergebnisse der FIRE-Studie deutlich höher, jedoch ist aufgrund der geringen Fallzahl von nur 36 Patienten die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Der FUFIRI-Arm konnte dagegen hinsichtlich einer insgesamt niedrigen Gesamtrate (CTC Grad I-IV) an Diarrhö (Spät- und Früh-Diarrhö) auch im Vergleich zur Arbeit von Köhne et al. überzeugen. Die etwas höhere Rate an Grad III+IV Diarrhoen kann durch die etwas höhere 5-FU Dosierung in der EORTC-Studie im Vergleich zum FUFIRI-Arm der FIRE-Studie erklärt werden.

Nachdem sowohl Irinotecan als auch Oxaliplatin potentiell auch als Einzelsubstanzen toxisch auf das GI-System einwirken können, ist eine Häufung der Adverse Events in Bezug auf das GI-System unter der Kombinationstherapie (mIROX) durch eine Verstärkung der Toxizitäten denkbar. Möglicherweise könnte dabei Oxaliplatin als Kombinationspartner die Irinotecan-induzierte Spät-Diarrhö mehr verstärken als 5-FU. Diesbezüglich liegen jedoch derzeit keine publizierten Daten vor. Auch die pathophysiologische Erklärung für eine verzögerte Diarrhö unter Oxaliplatin ist im Gegensatz zur Irinotecan-induzierten Diarrhö unbekannt. Irinotecan führt durch eine Zerstörung der Integrität der

Mukosabarriere und eine sekretorische Wirkung zu einer Diarrhö [133]. Dies bildet die Rationale für eine frühzeitige Therapie mit Loperamid bei Irinotecan-induzierten Diarrhoen.

Cvitkovic et al. haben in ihrer Arbeit zum cholinergen Syndrom bei Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin keine höhere Toxizität unter Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin nachweisen können [32]. Auch Wasserman et al. konnten in der pharmakokinetischen Auswertung in der Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin keine erhöhten Plasmaspiegel im Vergleich zur einer Monotherapie der beiden Substanzen messen [164]. Jedoch wurden in dieser Arbeit nur 24 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom behandelt und ausgewertet. Die Frage ob Oxaliplatin als Kombinationspartner von Irinotecan die gastrointestinale Toxizität potentiell verstärken kann bleibt aufgrund der geringen Fallzahlen und der bisher ungeklärten Pathophysiologie einer Diarrhö unter Oxaliplatin nicht vollständig geklärt.

Neurologische Toxizität

Insgesamt waren **neurologische Toxizitäten** Grad I-IV unter mIROX-Therapie signifikant häufiger aufgetreten als unter FUFIRI-Therapie (47.7 % vs. 13.4 %; $p < 0.001$). Schwere Neurotoxizitäten mit CTC Grad III+IV waren insgesamt selten aufgetreten, jedoch ebenfalls gehäuft unter mIROX-Therapie (2.1 % vs. 0.0 %; $p = 0.061$).

Zum Vergleich wurde in der Arbeit von Scheithauer et al. eine Rate an peripheren Neuropathien mit CTC Grad III+IV von 8 % und einer Gesamtrate (Grad I-IV) von 31 % angegeben [140]. Goldberg et al. berichten in ihrer Arbeit von insgesamt 7 % Parästhesien mit CTC Grad III+IV unter IROX-Therapie [49]. Die Ergebnisse im mIROX-Arm der FIRE-Studie liegen vor allem bei den schweren Neurotoxizitäten mit Grad III+IV deutlich unter den angegebenen Daten von Scheithauer et al. und Goldberg et al. In der FIRE-Studie wurden zudem sämtliche neurologischen unerwünschten Ereignisse unter „Neurotoxizität“ zusammengefasst. Die absolute Zahl der Oxaliplatin-induzierten Neuropathie könnte daher sogar noch niedriger liegen. Zusätzlich könnte die insgesamt niedrige Rate an schweren Neurotoxizitäten möglicherweise auch mit der Begleitmedikation von Magnesiumsulfat und Calciumgluconat zusammenhängen, die gemäß Studienprotokoll vor Applikation von Oxaliplatin verabreicht wurde. Nach einer Empfehlung von Gamelin et al. kann dies die Rate von PNP reduzieren oder verzögern und wurde daher in der vorliegenden Studie ins Protokoll aufgenommen und umgesetzt [46].

Nachdem periphere Neuropathien in klarem Zusammenhang mit Oxaliplatin stehen und unter FUFIRI-Therapie keine Rolle zu spielen scheinen wurde die Neurotoxizität im mIROX-Arm der FIRE-Studie zusätzlich mit den Ergebnissen von anderen Oxaliplatin-haltigen Protokollen (IROX, FOLFOX, FOLFOXIRI) im folgenden Abschnitt verglichen.

4.2.1.3. Vergleich der hämatologischen, gastrointestinalen und neurologischen Toxizität des mIROX-Arms mit publizierten Studien mit Oxaliplatin-haltigen Therapieprotokollen

Innerhalb der FIRE-Studie hat sich die modifizierte Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin als das toxischere Therapieprotokoll herausgestellt. Für einen besseren Vergleich mit der hämatologischen, gastrointestinalen und insbesondere der neurologischen Toxizität sind in der folgenden Tabelle verschiedene Studien mit Oxaliplatin-haltigen Therapieprotokollen (IROX, FOLFOX und FOLFOXIRI) aufgeführt:

Tabelle 72: Übersicht zu Adverse Events Grad III+IV in publizierten Therapiestudien

Patienten mit AEs CTC Grad III + IV	IROX / mIROX			FOLFOX		FOLFOXIRI
	Goldberg et al. [49]	*Haller et al. [61]	FIRE-Studie Heinemann et al. (Publikation eingereicht)	Goldberg et al. [49]	Tournigand et al. [156]	Falcone et al. [42]
	%	%	%	%	%	%
Leukozytopenie	-	3	8.7	-	-	-
Granulozytopenie	36	25	-	50	44	50
Anämie	-	5	3.3	-	3	3
Neutrop. Fieber	11	8	2.9	4	0	5
Übelkeit	19	13	8.3	6	3	6
Erbrechen	22	15	3.7	3	3	7
Diarrhö	24	28	29.9	12	11	20
Dehydratation	6	8	-	-	-	-
Neurotoxizität	7	5	2.1	18	34	2

*Haller et al. mit IROX-Protokoll als Zweitlinientherapie

In der tabellarischen Übersicht fällt zum einen auf, dass hinsichtlich der hämatologischen Adverse Events mit CTC Grad III+IV unter IROX/mIROX-Therapie deutlich weniger Leukozytopenien und Granulozytopenien als unter FOLFOX Therapie auftreten (6.5 – 36 % vs. 44 – 50 %). Falcone et al. berichten von einer Granulozytopenierate von 50 % unter einer Dreifachkombination von 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFOXIRI). Neutropenisches Fieber trat dagegen unter IROX/mIROX etwas häufiger auf als unter FOLFOX, wobei die FIRE-Studie mit einer sehr niedrigen Rate von 2.9 % eine Ausnahme zu bilden scheint. Nachdem eine Neutropenie unter Irinotecan nach derzeitigem Kenntnisstand nicht kumulativ ist, kann die niedrige Rate durch die wöchentliche und damit häufigere Applikation im mIROX-Arm erklärt werden. In der Arbeit von Falcone et al. wird dagegen von 5 % febrilen Neutropenien berichtet. Insgesamt scheint eine Kombination von 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX) eine etwas höhere Rate an Granulozytopenien zu verursachen was durch die Myelosuppression von 5-FU erklärbar ist. Paradoxerweise weisen jedoch IROX-Kombinationen deutlich höhere Raten an febrilen Neutropenien auf, was eine spezifische Nebenwirkung von Irinotecan darstellt [21, 114].

Die Rate an Anämie Grad III+IV ist in den First-Line-Studien mit IROX, FOLFOX und FOLFOXIRI vergleichbar niedrig mit rund 3 %. In der Arbeit von Haller et al. kann die höhere Rate an schweren Anämien durch die Zweitlinientherapiesituation und die mit 5-FU vorthera-pierten Patienten erklärt werden.

Hinsichtlich der gastrointestinale Toxizitäten wie Übelkeit und Erbrechen konnte der mIROX-Arm der FIRE-Studie eine niedrige Rate an Adverse Events mit CTC Grad III+IV aufweisen. Insgesamt können die höheren Raten an Übelkeit und Erbrechen in den Studien mit IROX-Kombinationen im Vergleich zu den FOLFOX-Studien durch die höhere Emetogenität der Kombination von Irinotecan (Stufe 4) und Oxaliplatin (Stufe 4) erklärt werden. Die Dreifachkombination von Falcone et al. überrascht daher mit einer niedrigen Rate, obwohl hohe Dosierungen von Oxaliplatin (85 mg/m^2) und Irinotecan (165 mg/m^2) (alle 2 Wochen) verwendet wurden.

Verzögerte Diarrhoen traten unter IROX-Therapie mit 24 – 30 % deutlich häufiger auf als in den angegebenen Arbeiten mit FOLFOX-Protokoll (11 und 12 %). Die Rate an verzögerten Diarrhoen lag bei Falcone et al. unter Dreifachkombination bei 20 %. Die Substanz Oxaliplatin kann ebenfalls Diarrhoen verursachen, allerdings selten schwere Verläufe mit Grad III und IV Toxizität. Daher sind die niedrigen Raten an schweren Spät-Diarrhoen in den angegebenen FOLFOX-Arbeiten plausibel erklärt.

Bei der Betrachtung der neurologischen Adverse Events mit CTC Grad III+IV fällt die deutlich höhere Rate bei den Arbeiten mit FOLFOX-Protokoll im Vergleich zu den IROX/mIROX Studien auf. Bis auf die Arbeit von Tournigand et al. wurde in allen hier aufgeführten Studien Oxaliplatin in einer Dosierung von 85 mg/m^2 alle 2 Wochen appliziert. Tournigand et al. verwendeten ein FOLFOX-6 Protokoll mit einer Dosierung von 100 mg/m^2 Oxaliplatin alle 2 Wochen. Nachdem die Oxaliplatin induzierte Neuropathie eine kumulative Toxizität besitzt ist die höhere Neurotoxizitätsrate in der Arbeit von Tournigand et al. im Vergleich zur Arbeit von Goldberg et al. durch die höhere Dosierung plausibel. Die insgesamt niedrige Rate an peripheren Neuropathien in den aufgeführten Arbeiten mit IROX-Protokoll lässt sich aber über die kumulative Toxizität nicht erklären, nachdem gleiche Oxaliplatin-Dosierungen verwendet wurden. Dabei ist nicht bekannt ob eine Oxaliplatin-induzierte Neuropathie durch die Kombination mit 5-FU verstärkt werden kann. Durch 5-FU als Einzelsubstanz verursachte periphere Neuropathien sind insgesamt selten und es gibt bislang keine pathophysiologischen Erklärungen für Einzelfallberichte unter 5-FU oder Capecitabin Therapie [131, 132]. Interessant sind diesbezüglich auch die Ergebnisse zur Neurotoxizität von Falcone et al. Die Rate schwerer Neurotoxizitäten liegt unter Dreifachkombination in ähnlich niedrigen Bereichen wie die Arbeiten mit IROX-Protokoll. Ob Irinotecan möglicherweise einen abschwächenden Effekt auf die Oxaliplatin-induzierte Neurotoxizität besitzt ist unklar. Abschließend festzustellen ist jedenfalls, dass auch in der Zweitlinientherapie (Haller et al.) Kombinationsprotokolle mit Irinotecan und Oxaliplatin eine insgesamt niedrige Neurotoxizitätsraten aufweisen. Nachdem in FOLFOX-Protokollen häufig die Neurotoxizität der dosislimitierende Faktor ist, könnte bei insgesamt gutem Ansprechen auf Oxaliplatin ein IROX-Protokoll eine mögliche Therapieoption für bestimmte Patienten darstellen.

4.2.2. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Serious Adverse Events (SAE)

In publizierten Phase III-Studien zum metastasierten kolorektalen Karzinom finden sich bislang nur selten Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE). CTC Grad I-IV Toxizitäten werden zwar zunehmend angegeben, jedoch finden sich selten Angaben zum Anteil lebensbedrohlicher unerwünschter Ereignisse. Die genaue Ursache oder der Zusammenhang mit der Medikation bleiben häufig ebenfalls unbeachtet.

Eine genaue Auflistung der Häufigkeiten und Art der Meldung kann jedoch Aussagen zur Sicherheit eines Therapieprotokolls treffen. In Bezug auf die experimentelle Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin sind Daten zur schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) daher von besonderem Interesse gewesen.

In der FIRE Studie traten insgesamt 299 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) bei 150 von 479 Patienten auf. Dabei gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen (70 vs. 80 Patienten, $p=0.372$, siehe Tabelle 25).

Analog zu den Daten der unerwünschten Ereignisse (AE) waren auch bei den SAEs gastrointestinale Störungen mit einem Anteil von über 40 % am häufigsten gewesen. Bei den absoluten Zahlen waren gastrointestinale SAEs mit 76 versus 49 SAEs im mIROX Arm häufiger als unter FUFIRI-Therapie (siehe Tabelle 26). In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Adverse Events mit CTC Grad III+IV scheint sich die höhere gastrointestinale Toxizität der Kombinationstherapie von Irinotecan und Oxaliplatin auch bei den SAEs zu wiederholen. Sowohl Irinotecan als auch Oxaliplatin wirken potentiell als Einzelsubstanzen toxisch auf das GI-System ein. Eine Häufung der SAEs in Bezug auf das GI-System unter der Kombinationstherapie (mIROX) durch gegenseitige Verstärkung der Toxizitäten ist deshalb denkbar. Wie jedoch bereits in Abschnitt 4.2.1.2 diskutiert, ist die Pathophysiologie für die gastrointestinale Toxizität von Oxaliplatin bislang ungeklärt. Arbeiten zur Pharmakokinetik bei Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin konnten bislang keine erhöhten Plasmaspiegel im Vergleich zur Applikation der Einzelsubstanzen nachweisen [164]. Jedoch erfolgte die Analyse von Wasserman et al. nur bei 24 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. Deshalb bleibt die Frage, ob Oxaliplatin die gastrointestinale Toxizität von Irinotecan potentiell verstärken kann nicht eindeutig geklärt.

4.2.3. 60-Tagesmortalität

Analog zu den SAEs gibt auch die Angabe der 60-Tagesmortalität Aufschluss zur Sicherheit eines Therapieprotokolls. Mittlerweile werden in den meisten randomisierten Phase-III-Studien Angaben zur Frühmortalität bzw. 60-Tagesmortalität gemacht. Jedoch wird häufig nicht zwischen therapieassoziierten Todesfällen und Todesfällen in Zusammenhang mit der Grunderkrankung differenziert. Eine Arbeit von Katopodis et al. untersuchte die 60-Tagesmortalität bei verschiedenen gastrointestinalen Tumorentitäten (Kolorektales-, Gastroösophageales- und Pankreaskarzinom) und differenzierte zwischen therapie- und krankheitsassoziierten Frühmortalitäten [69]. Beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom traten dabei krankheitsassoziierte Todesfälle mit 3.4 % (21/609 Patienten) wesentlich häufiger auf als therapieassoziierte Todesfälle (1/609 Patienten entsprechend 0.2 %).

In einer anderen Arbeit von Rothenberg et al. wurden Frühmortalitäten einer Irinotecan-basierten Therapie vs. 5-FU/Folinsäure Therapie untersucht [126]. Patienten unter Irinotecan Therapie hatten ein 3-fach erhöhtes Risiko für ein therapieassoziiertes frühes Versterben als Patienten unter 5-FU Monotherapie. Auch in dieser Arbeit sind multiple gastrointestinale Symptome in Zusammenhang mit Frühmortalitäten gesehen worden. So wurde ein sog. gastrointestinales Syndrom (GI-Syndrom) definiert, welches die Symptome Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, abdominelle Krämpfe (Bauchkrämpfe), schwere Dehydratation, Elektrolytentgleisungen, Fieber und Neutropenie beinhaltet. Von insgesamt 16 therapieassoziierten Todesfällen wurden in der Arbeit von Rothenberg et al. 12 Fälle als GI-Syndrom klassifiziert. Wie bereits erwähnt, wurde die Definition für das GI-Syndrom für die Analyse der 60-Tagesmortalität in der FIRE-Studie übernommen.

Eine Arbeit von Delaunoit et al. untersuchte die 60-Tagesmortalität in verschiedenen Studien mit Kombinationen von Bolus 5-FU und Irinotecan oder Oxaliplatin [35]. Hier wurde vor allem die Bolusapplikation von 5-FU und gehäuft auftretende gastrointestinale Toxizitäten für eine hohe 60-Tagesmortalität verantwortlich gemacht. Jedoch traten auch im Therapiearm mit infusionaler Applikation von 5-FU zusammen mit Irinotecan gastrointestinale Toxizitäten, wie Diarrhö, Emesis und Dehydratation, auf. Potentiell weisen also alle drei in der vorliegenden Arbeit verwendeten Substanzen sowohl in Monotherapie als auch in der Kombination eine spezifische gastrointestinale Toxizität auf.

In der FIRE-Studie waren insgesamt 24 Todesfälle innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiebeginn aufgetreten. Dies entspricht einer 60-Tagesmortalität von 5.0 %. Zwischen den Therapiegruppen existiert dabei kein signifikanter Unterschied (13 FUFIRI vs. 11 mIROX, $p=0.680$). Von den 24 Frühmortalitäten waren 17 Todesfälle in Zusammenhang mit der Grunderkrankung und 7 Fälle in Zusammenhang mit der Therapie gesehen worden (3.6 % vs. 1.5 %). Von den 7 Patienten mit therapieassoziierten Todesfällen waren fünf aufgrund gastrointestinaler Toxizität im Sinne eines GI-Syndroms (davon 4 mit gleichzeitiger Komplikation einer Sepsis) und zwei aufgrund einer nicht näher bezeichneten Sepsis verstorben [126]. Analog zur Arbeit von Katopodis et al. sind die Frühmortalitäten in der vorliegenden FIRE-Studie somit hauptsächlich in Zusammenhang mit der Grunderkrankung aufgetreten [69]. Unter dem geringeren Anteil der therapieassoziierten Todesfälle (etwa 1.5 %) war ähnlich der Arbeit von Rothenberg et al. die gastrointestinale Toxizität führend [126]. Jedoch waren Todesfälle mit GI-Syndrom unter der Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin nicht häufiger als unter FUFIRI-Therapie.

4.2.3.1. Die 60-Tagesmortalität der FIRE Studie im Vergleich mit anderen Therapiestudien zum metastasierten kolorektalen Karzinom

Zur Bewertung und Beurteilung der 60-Tagesmortalität in der FIRE-Studie wurden vergleichbare publizierte randomisierte Phase-III-Studien herangezogen. Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht über bisher publizierte Arbeiten mit ausgewerteten Daten zur 60-Tagesmortalität dar:

Tabelle 73: Übersicht der 60-Tagesmortalität in publizierten Phase III Studien zum metastasierten kolorektalen Karzinom

Autor Studie	Therapieprotokoll / Therapiearm	Infusional / Bolus 5FU	Todesfälle / Patientenzahl	%	p-Wert
FIRE-Studie Heinemann et al. (Publikation eingereicht)	FUFIRI mIROX	infusional -	13/238 11/241	5.5 4.6	0.680
Köhne et al. [78]	AIO HDFU/FA IRI + HDFUFA	infusional infusional	1/189 3/180	0.5 1.7	-
Goldberg et al. [49]	IFL FOLFOX IROX	Bolus 5FU infusional -	12/264 7/267 7/264	4.5 2.6 2.7	-
Porschen et al. [117]	FUFOX CAPOX	infusional -	10/233 10/241	4.3 4.1	-
Tournigand et al. [157]	FOLFOX4 FOLFOX7	infusional infusional	5/311 8/309	1.5 2.6	0.42
Tournigand et al. [156]	FOLFIRI FOLFOX6	infusional infusional	4/109 3/111	4.0 3.0	-
Katopodis et al. [69]	Advanced CRC (5FU / 5FU + IFN / 5FU + MMC) Adjuvant CRC (5FU / 5FU+LV)	infusional bolus + infusional	21 / 609 1 / 577	3.4 0.2	-
Delaunoit et al. [35]	Sequential 5FU/LV + IRI Bolus 5FU/LV + OX	Bolus 5FU Bolus 5FU	5/61 4/47	8.2 8.5	-
Rothenberg et al. [126]	IRI + Bolus 5FU/LV OX + Bolus + infus. 5FU/LV IROX IRI + Bolus 5FU/LV Roswell Park 5FU/LV	Bolus 5FU Bolus + infus. 5FU - Bolus 5FU Bolus 5FU	13/289 5/277 5/275 16/635 5/628	4.5 1.8 1.8 2.5 0.8	-
Hurwitz et al. [63]	IFL + placebo IFL + Bevacizumab	Bolus 5FU Bolus 5FU	19/397 12/393	4.9 3.0	-
Van Cutsem et al. [159]	FOLFIRI FOLFIRI + Cetuximab	infusional infusional	18/599 19/599	3.0 3.2	ns.

Tabelle 73 erlaubt einen Überblick über die 60-Tagesmortalität in bisher publizierten Studien zum kolorektalen Karzinom. Die 60-Tagesmortalitätsrate der FIRE-Studie liegt im Vergleich zu den Studien von Köhne et al. und Goldberg et al. mit 5.0 versus 0.5 bis 4.5 % geringfügig höher [49, 78]. Auch die Frühmortalität des IROX-Arms der Studie von Goldberg et al. liegt mit 2.7 % deutlich unterhalb der 4.6 % im mIROX-Arm der FIRE-Studie [49].

Der Ersatz von 5-FU durch das Prodrug Capecitabin im CAPOX Protokoll von Porschen et al. kann die Frühmortalitätsrate im Vergleich zu FUFOX dagegen nicht verringern und die 60-Tagesmortalitätsrate liegt in beiden Armen knapp über 4% [117].

In der Arbeit von Tournigand et al., welche die Effektivität und Toxizität von FOLFIRI evaluierte, lag die 60-Tagesmortalität bei 4.0 % [156]. Allerdings war die Fallzahl im Vergleich zum FUFIRI-Arm der FIRE-Studie (n=238) nur bei rund 100 Patienten.

Insgesamt weisen FOLFOX-Protokolle wie in den Arbeiten von Goldberg et al. und Tournigand et al. niedrige Frühmortalitätsraten von 1.5 bis 3.0 % auf [49, 156, 157].

Im Vergleich zu den Studien, die eine Bolus-Applikation von 5-FU beinhalten (Delaunoit et al., Rothenberg et al.), liegt die FIRE-Studie deutlich unter den publizierten Frühmortalitätsraten von bis zu 8.5 % [35, 126]. Auch aufgrund höherer Toxizität und hoher 60-Tagesmortalität sind daher reine 5-FU-Bolus-Protokolle mittlerweile in Europa weitgehend verlassen worden.

Durch Zugabe von monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab und Cetuximab kommt es interessanterweise zu keiner Steigerung der 60-Tagesmortalitätsrate [63, 159]. In der Arbeit von Hurwitz et al. waren zudem IFL-Protokolle mit 5-FU-Bolusapplikation verwendet worden. Dabei fällt im Vergleich zu anderen IFL-Protokollen die 60-Tagesmortalität relativ niedrig aus und wurde durch Bevacizumab nicht erhöht [63]. In der CRYSTAL Studie von Van Cutsem et al. lag die 60-Tagesmortalität bei 3.0 bzw. 3.2 % und erhöhte sich durch Zugabe von Cetuximab zu einem FOLFIRI-Protokoll nur minimal um 0.2 %. Todesfälle in Zusammenhang mit Cetuximab traten dabei nicht auf [159].

Nachdem der Anteil der Patienten mit krankheitsassoziierten Früh Todesfällen in der FIRE-Studie führend war, werden in Tabelle 74 zum Vergleich Studien zum metastasierten kolorektalen Karzinom aufgeführt, die ältere Patienten (> 70 Jahre) und Patienten in der Zweit- und Drittlinientherapie untersuchen.

Tabelle 74: Übersicht der 60-Tagesmortalität in publizierten Studien zum metastasierten kolorektalen Karzinom bei Patienten > 70 Jahre und in der Zweit- und Drittliniensituation

Autor Studie	Therapieprotokoll / Therapiearm	Infusional / Bolus 5FU	Todesfälle / Patientenzahl	%	p-Wert
Goldberg et al. [50]	FOLFOX4 < 70 Jahre	infusional	35/3128	1.1	0.15
	FOLFOX4 >70 Jahre	infusional	14/614	2.3	
Souglakos et al. [147]	FOLFIRI > 70 Jahre	infusional	1/30	3.3	
Rothenberg et al. [127]	LV5FU2 2nd-/3rd-Line	Bolus 5FU	14/142	10.0	
	Oxaliplatin 2nd-/3rd-Line	-	14/153	9.0	
	FOLFOX4 2nd-/3rd-Line	infusional	7/150	5.0	

Legende: 2nd-Line= Zweitlinientherapie; 3rd= Drittlinientherapie

Hier fällt auf, dass das Alter per se keinen Einfluss auf die Frühmortalitätsrate zu haben scheint. Sowohl in der Arbeit von Goldberg et al. als auch bei Souglakos et al. liegen die 60-Tagesmortalitätsraten unter 4 % und damit sogar unterhalb der Rate in der FIRE-Studie [50, 147].

Rothenberg et al. untersuchten die Effektivität und Toxizität von Oxaliplatin und der Kombination von Oxaliplatin versus eines Bolus 5-FU Regimes bei Patienten in der Zweit- und Drittliniensituation. Insgesamt liegen die 60-Tagesmortalitätsraten bei diesen Patienten deutlich höher als in den in Tabelle 73 aufgeführten Arbeiten. Dabei erfolgt allerdings keine Differenzierung zwischen therapie- und krankheitsassoziierten Todesfällen, sodass unklar bleibt, ob die höhere Mortalität mit der Krankheitsprogression oder der Therapie in Zusammenhang steht. Das 5-FU-Bolus-Regime erreicht auch bei dieser Patientensubgruppe eine 60-Tagesmortalität von 10 %. Auch eine Monotherapie mit Oxaliplatin weist eine hohe Frühmortalität von fast 10 % auf. Ein FOLFOX-4 Protokoll zeigt bei diesen Patienten dagegen eine vergleichsweise moderate 60-Tagesmortalität von 5 %.

Zusammenfassend liegt die 60-Tagesmortalität der FIRE-Studie im Bereich aktuell publizierter Phase III Studien um 5 %. FOLFOX-Protokolle zeigen in den hier untersuchten Arbeiten die geringsten Frühmortalitätsraten von lediglich 2 bis 3 %. Die Zugabe von Bevacizumab oder Cetuximab steigert die 60-Tagesmortalitätsrate beim metastasierten kolorektalen Karzinom nicht. Die Bolus-Applikation, mittlerweile unter anderem aufgrund der deutlich höheren Toxizität weitgehend verlassen, konnte in den untersuchten Arbeiten die auch höchsten Frühmortalitätsraten verzeichnen. Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien weisen eine deutlich höhere 60-Tagesmortalität auf, wobei der Zusammenhang mit der Therapie oder der Krankheitsprogression unklar bleibt. Auch in diesen Therapiesituationen scheinen FOLFOX-Protokolle ein günstigeres Toxizitätsprofil aufzuweisen als Oxaliplatin-Monotherapien oder 5-FU-Bolus-Regime. Ein hohes Alter (>70 Jahre) scheint insgesamt kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Frühmortalität darzustellen.

4.2.3.2. Die 60-Tagesmortalität unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression

Nachdem Todesfälle in Zusammenhang mit der Grunderkrankung in 17 von 24 Fällen (71 %) insgesamt führend in der 60-Tagesmortalität waren, wurde die Patientencharakteristik separat ausgewertet. Bezüglich der Baseline-Charakteristika gab es hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Der mediane Karnofsky Performance Status (KPS) betrug dabei 80 % in beiden Therapiearmen (Spannweite 70 bis 100). Auffallend ist jedoch, dass über 80 % in beiden Therapiearmen einen KPS bei Studieneinschluss unter 100 % hatten. Nur insgesamt 4 von 24 Patienten waren Patienten mit einem KPS von 100 %. So könnte ein niedriger KPS zum Zeitpunkt der Randomisation Patienten beschreiben, die eine rasch progrediente Erkrankung aufweisen, welche mit einem schlechteren Allgemeinzustand einhergeht und die von einer systemischen Chemotherapie eventuell nur wenig profitieren.

Unter der Vorstellung, dass ein rasch progredientes Tumorleiden mitverantwortlich für einen Fröhntodesfall sein könnte, wurden laborchemische Parameter für Tumoraktivität und raschem Progress der Erkrankung untersucht: Die Laktatdehydrogenase (LDH) zum Zeitpunkt der Randomisation, welche einen erhöhten Zellumsatz und damit eventuell vermehrte Tumoraktivität darstellen könnte, war bei 14 von 24 Patienten (knapp 60 %) über dem Cut-off-Wert von 240 U/l. Demgegenüber lag der Tumormarker CEA nur bei knapp 40 % der Patienten (8 von 24) über dem Cut-off Wert von 200 ng/ml.

Hinsichtlich der Metastasenlokalisationen hatten über 80 % der Patienten Lebermetastasen und etwa 30 % Lungenmetastasen. Lymphknotenmetastasen lagen zudem bei knapp 30 % der Patienten vor. Etwa zwei Drittel der Patienten wiesen dabei weniger als zwei und nur rund 38 % mehr als zwei Metastasenlokalisationen. Nachdem eine synchrone Metastasierung ebenfalls ein Surrogatparameter für ein rasch progredientes kolorektales Karzinom darstellen könnte, wurde dieses Charakteristikum ebenfalls in die Patientencharakteristik mit aufgenommen [3, 100]. Insgesamt 15 der 24 Patienten (62.5 %) wiesen eine synchrone Metastasierung auf. Bei 9 Patienten (37.5 %) trat die Metastasierung metachron, d.h. eine Metastasierung nach mehr als 6 Monaten nach Erstdiagnose, auf.

Einen eindeutigen Zusammenhang von laborchemischen oder klinischen Parametern mit der Frühmortalität lässt die Auswertung der Baseline-Patientencharakteristik nicht zu. Jedoch ist zumindest der geringe Anteil an Patienten mit KPS von 100 % auffällig. Ebenfalls auffallend ist der hohe Anteil an Patienten mit erhöhten LDH-Werten.

Zusammenfassend haben Patienten mit einem Progress der Grunderkrankung und krankheitsbedingtem frühen Versterben unter Therapie den größten Anteil an der 60-Tagesmortalität. Therapieassoziierte Todesfälle traten hingegen mit rund 1.5 % insgesamt selten auf. Dabei stellen gastrointestinale Nebenwirkungen, zusammen mit septischen Komplikationen, die häufigste Todesursache dar. Jedoch waren solche Komplikationen unter der Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin nicht häufiger als unter FUFIRI-Therapie. Die Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin ist hinsichtlich der gastrointestinalen Toxizität und Mortalität mit der Kombination von 5-FU, Folinsäure und Irinotecan damit vergleichbar.

Klinische, laborchemische und histopathologische Parameter, welche die Aggressivität des Tumorwachstums oder das Stadium der Erkrankung noch detaillierter charakterisieren, könnten in Zukunft von zentraler Bedeutung für die Analyse von prognostischen Faktoren werden. Diese Charakteristika wurden daher zusammen mit anderen bereits vorbeschriebenen prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben als univariate und multivariate Regressionsanalyse getestet [76].

4.2.3.3. Prognostische Faktoren zur 60-Tagesmortalität

Bislang sind zur 60-Tagesmortalität in randomisierten multizentrischen Phase-III-Studien zum kolorektalen Karzinom keine prognostischen Faktoren publiziert. Die untersuchten Faktoren wurden daher aufgrund publizierter Daten zum Gesamtüberleben ausgewählt und um die oben dargestellten Überlegungen zum Karnofsky Performance Status (KPS) erweitert [76]. Daten von Böck et al. zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zeigen zudem einen Zusammenhang zwischen hohem KPS (90-100 %) und dem Vorteil eines intensiven Chemotherapieregimes für diese Patienten [22]. Demgegenüber profitieren Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und einem KPS \leq 80 % kaum von einer intensiven Kombinationschemotherapie.

Ziel der Analyse war die Identifikation von Faktoren, welche auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiebeginn zu versterben, hindeuten könnten. Diese Faktoren könnten Patienten identifizieren, die nicht von einer intensiven Chemotherapie profitieren und durch die Therapie zusätzlich gefährdet werden würden.

In der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse wurden die Faktoren niedriger Karnofsky Performance Status (KPS), erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, erhöhte Alkalische Phosphatase (AP) im Serum und erhöhte Leukozytenzahl im peripheren Blut als signifikante prognostische Faktoren für die 60-Tagesmortalität identifiziert.

In der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse blieben nur mehr ein erhöhter LDH und ein erhöhter Leukozyten-Wert als statistisch signifikante prognostische Faktoren. Der KPS konnte mit einem p-Wert von 0.057 in der multivariaten Analyse keine statistische Signifikanz aufweisen. Jedoch zeigen mehrere Arbeiten einen klaren Zusammenhang zwischen niedrigem KPS und niedrigeren Ansprechraten und kürzeren Überlebenszeiten [70, 76, 84, 150].

In der vorliegenden Arbeit ist ein erhöhter LDH-Wert zum Zeitpunkt der Randomisation mit einem erhöhten Risiko, innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiebeginn zu versterben, assoziiert ($p=0.010$). Der Zusammenhang zwischen erhöhten LDH-Werten und schlechterem Ansprechen auf Chemotherapie sowie kürzeren Überlebenszeiten ist bislang unklar [70]. Möglicherweise hängen größere Tumormassen und/oder eine negative Stickstoffbilanz durch Erschöpfen der Protein- bzw. Muskelmassen bei fortgeschrittenem Tumorleiden damit zusammen [23]. Dieser Zusammenhang ließe sich auch auf den Zusammenhang zwischen erhöhtem LDH-Wert und erhöhtem Risiko für die 60-Tagesmortalität übertragen: Ist ein erhöhter LDH-Wert ein Indiz für einen an Proteinen und Muskeln ausgezehrten Organismus, so sind diese Patienten potentiell stärker gefährdet, an einem weiterem Krankheitsprogress oder einer therapieinduzierten Komplikation zu versterben. Analog zu hämatologischen Tumorentitäten wie z.B. Lymphomen und Leukämien, könnten erhöhte LDH-Werte auch rasch wachsende und aggressive Tumoren charakterisieren, welche ebenfalls durch Krankheitsprogression gefährdet wären innerhalb der ersten 60 Tage zu versterben.

Auch ein erhöhter Leukozytenwert ist mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiestart zu versterben verbunden ($p=0.006$). Der Zusammenhang des White-Blood-Cell-Counts (WBC) mit niedrigerem Ansprechen auf eine Chemotherapie und kürzerem Gesamtüberleben konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden [37, 76, 77]. Knochenmarkbeteiligung und akute Infektion wurde in diesen Studien als Ursache für die Leukozytose ausgeschlossen. Eine mögliche Erklärung konnte in einem Maus-Modell gezeigt werden: Die Höhe der Leukozytose korrelierte mit der Geschwindigkeit des Tumorwachstums [27]. So könnte ein erhöhter Leukozytenwert zum Zeitpunkt der Randomisation ein aggressives Tumorwachstum widerspiegeln. Dieses wiederum könnte sich über ein schlechteres Ansprechen auf die Chemotherapie auf ein frühes krankheitsassoziiertes Versterben auswirken.

Zusammenfassend sind anhand der retrospektiven Auswertung ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten (niedriger KPS) sowie ein erhöhter LDH-Wert und ein erhöhter Leukozytenwert zum Zeitpunkt der Randomisation mögliche prognostische Faktoren für ein erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 60 Tage nach Therapiebeginn zu versterben. Diese Faktoren bilden möglicherweise eine weit fortgeschrittene Erkrankung bzw. eine aggressive Tumorbiologie ab. Die Frage, ob diese Subgruppe von Patienten von einer intensiven systemischen Therapie profitiert, sollte in prospektiven Analysen gezielt untersucht werden. Ebenso ist aufgrund der niedrigen Fallzahl an Fröhntodesfällen ($n=24$) die Übertragbarkeit auf andere Studien und Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom eingeschränkt. Die Validierung prognostischer Faktoren sollte beispielsweise anhand von Registerdaten oder gepoolten Analysen wiederholt und überprüft werden.

4.3. Effektivitätsanalyse

4.3.1. Ansprechen auf die First-Line Therapie

Insgesamt konnte in beiden Therapiearmen ein Ansprechen (partielle (PR) und komplette Remission (CR)) von rund 40 % der Patienten auf die First-Line Therapie erreicht werden. Hinsichtlich des Erreichens einer kompletten Remission (CR), jeweils fast 8 %, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Einen statistisch signifikanten Unterschied gab es jedoch bei der Rate an stabilen Erkrankungen, sog. „stable disease“ (SD) unter First-Line Therapie: Bei fast 40 % der Patienten im FUFIRI-Arm und nur bei 27 % der Patienten im mIROX-Arm konnte eine stabile Erkrankung erreicht werden ($p=0.003$).

Nimmt man die Rate der Patienten, bei denen eine stabile Erkrankung (SD) erreicht wurde, zu den Remissionsraten hinzu, erhält man die Rate der Patienten mit einer Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + SD). Dies konnte bei über 80 % der Patienten im FUFIRI-Arm und bei nur 67.6 % der Patienten im mIROX-Arm gezeigt werden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.001$).

Bei 8.0 % (FUFIRI) vs. 15.4 % (mIROX) der Patienten kam es dagegen zu einer Krankheitsprogression unter Therapie. Ein Progress der Erkrankung (PD) war damit unter mIROX-Therapie statistisch signifikant häufiger als unter FUFIRI Therapie ($p=0.012$).

Im Vergleich mit publizierten Daten zu FUFIRI- und mIROX-Protokollen sind die Ansprechraten der vorliegenden Arbeit mit rund 40 % vergleichbar. Die durch Zugabe von Irinotecan zu hochdosiertem 5-FU erreichte Remissionsrate von 35 % in der Arbeit von Douillard et al. kann in der vorliegenden Arbeit sogar übertroffen werden [36]. Die von Köhne et al. gezeigte Ansprechraten von 62.2 % in einer Kombination von Hochdosis-FU/FA und Irinotecan in einer Studie mit insgesamt 430 Patienten konnten allerdings nicht reproduziert werden [78]. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass in der Arbeit von Köhne et al. mit 2600 mg/m^2 5-FU eine höhere 5-FU Dosierung als in der vorliegenden Arbeit (FUFIRI: 2000 mg/m^2) verwendet wurde.

Die Ergebnisse im mIROX-Arm können mit einer Ansprechraten von ebenfalls rund 40 % die in einer kleineren Studie mit 36 Patienten von Scheithauer et al. erreichte Ansprechraten von 42 % bestätigen [140]. In einer Studie von Goldberg et al. konnte bei 264 Patienten unter IROX-Therapie (200 mg/m^2 Irinotecan und 85 mg/m^2 Oxaliplatin alle 3 Wochen) eine Ansprechraten von 35 % erreicht werden [49]. Im Unterschied zum mIROX-Arm der FIRE-Studie wurde dabei eine höhere Dosierung von Irinotecan gewählt, welche jedoch in 3 wöchentlichem Abstand appliziert wurde. Oxaliplatin wurde in der gleichen Dosierung wie in der FIRE Studie verwendet, jedoch ebenfalls in 3-wöchentlichen Abständen. Die FIRE-Studie ist damit die erste randomisierte multizentrische Phase-III-Studie, die mit einer Patientenzahl von 241 Patienten und einer modifizierten Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (mIROX) eine Ansprechraten von rund 40 % erreichen konnte.

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit den Daten zum Antikörper Bevacizumab aus der Bevacizumab-Zulassungsstudie von Hurwitz et al., fällt auf, dass durch die Kombination von 5 mg/kg Bevacizumab zum IFL-Regime (höhere Irinotecan-Dosierung (125 mg/m^2) und 5-FU Bolus-Applikation) mit 44.8 % keine wesentlich höhere Responderaten als in beiden Therapieprotokollen der FIRE-Studie erreicht werden konnte [63].

Eine 2007 im *Journal of Clinical Oncology* publizierte Arbeit von Porschen et al. verglich die Kombinationsprotokolle CAPOX (Capecitabine + Oxaliplatin) vs. FUFOX (5-FU + Oxaliplatin) bei 474

Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom [117]. Hier konnten Ansprechraten von 48 % (CAPOX) und 54 % (FUFOX) erreicht werden. Jedoch wurde eine stabile Erkrankung (SD) nur bei 28 % der Patienten im CAPOX-Arm und bei 23 % der Patienten im FUFOX-Arm erreicht. Eine Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + SD) konnte somit nur bei 78 % (CAPOX) bzw. 77 % (FUFOX) festgestellt werden. Die in der FIRE-Studie verwendete FUFIRI-Therapie erreichte bei über 80 % der Patienten eine Kontrolle der Erkrankung. Im mIROX-Arm waren es hingegen nur rund 67 % der Patienten.

In einer Anfang 2009 publizierten Studie von Van Cutsem et al. (CRYSTAL-Trial) wurde bei 1198 Patienten FOLFIRI + Cetuximab vs. FOLFIRI verglichen [159]. Hier konnten Ansprechraten von 46.9 % (FOLFIRI + Cetuximab) und 38.7 % (FOLFIRI) erreicht werden. Durch die Kombination von Cetuximab und FOLFIRI wurde eine signifikante Steigerung der Ansprechrate um rund 8 % erreicht ($p=0.004$). Die Ansprechrate (CR+PR) bei Patienten mit FOLFIRI ohne Zugabe des EGFR-Antikörpers Cetuximab ist insgesamt vergleichbar den Ergebnissen aus der FIRE-Studie. Eine stabile Erkrankung (SD) wurde zusätzlich bei 37.4 % (FOLFIRI + Cetuximab) und 46.7 % (FOLFIRI) registriert, sodass hinsichtlich der Kontrolle der Erkrankung die Ergebnisse der Arbeit von Van Cutsem et al. analog zum FUFIRI-Arm der FIRE-Studie ebenfalls über 80 % liegen.

Zusammenfassend sind die Ansprechraten (CR+PR) in der FIRE-Studie mit jeweils rund 40 % in beiden Therapiearmen vergleichbar mit den Ergebnissen vorangegangener Studien. Auch im Vergleich mit erst kürzlich publizierten Studien, welche bereits monoklonale Antikörper wie Bevacizumab und Cetuximab verwendeten, liegen die Ansprechraten der FIRE-Studie in vergleichbaren Bereichen um 40 %. Hinsichtlich der Rate an stabilen Erkrankungen (SD) ist die FUFIRI Therapie dem mIROX Protokoll überlegen ($p=0.003$). Folglich überwiegt auch die Rate an Patienten mit einer Kontrolle der Erkrankung (CR+PR+SD) im FUFIRI-Arm mit 80.7 % vs. 67.6 % im mIROX-Arm. Ein Effekt, der statistisch signifikant ist ($p=0.001$). Nachdem im FUFIRI-Arm signifikant weniger Patienten unter First-Line Therapie einen Progress der Erkrankung (PD) zeigten, ist das FUFIRI-Protokoll dem mIROX-Protokoll in diesem Kriterium ebenfalls überlegen.

4.3.2. Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Untersuchung des progressionsfreien Überlebens (PFS) stellte den primären Endpunkt der FIRE Studie dar. Im FUFIRI-Arm wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 8.2 Monaten versus 7.2 Monaten im mIROX-Arm erreicht. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.184$). Die in der Studie überprüfte Überlegenheit von mIROX (Alternativhypothese) gegenüber FUFIRI konnte nicht gezeigt werden. Die Alternativhypothese wird deshalb nicht angenommen.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar zu bislang publizierten Arbeiten mit ähnlichen Therapieprotokollen: In der Studie von Köhne et al. konnte durch Kombination von Irinotecan und Hochdosis FU/FA ein PFS von 8.5 Monaten erreicht werden [78].

Auch die Ergebnisse der Arbeit von Scheithauer et al. bei insgesamt 36 Patienten unter Therapie mit einer Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin liegen mit einer Zeit bis zum Therapieversagen (gerechnet von Therapiestart bis zur Progression oder Rezidiv) von Median 7.5 Monaten im Bereich zwischen 7 und 9 Monaten [140].

Die Patientensubgruppe mit einer IROX-Therapie in der Arbeit von Goldberg et al. erreichte jedoch nur eine mediane Zeit bis zur Tumorprogression von 6.5 Monaten [49].

Im Vergleich konnten Hurwitz et al. durch eine Kombination von Bevacizumab mit einem IFL Regime ein medianes PFS von 10.6 Monaten erreichen [63].

Porschen et al. konnten mediane PFS Zeiten von 7.1 Monaten unter CAPOX-Therapie und 8.0 Monaten unter FUFOX-Therapie erreichen [117].

In der Arbeit von Van Cutsem et al. konnte durch die Hinzugabe von Cetuximab zu einem FOLFIRI-Protokoll das PFS von 8.0 Monaten auf 8.9 Monate signifikant gesteigert werden ($p=0.048$) [159].

Zusammenfassend liegt die mediane Zeit bis zur Progression (PFS) in verschiedenen randomisierten Chemotherapiestudien im Bereich zwischen 7 und 9 Monaten. Auch durch Kombination von monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab und Cetuximab mit etablierten Chemotherapieprotokollen liegen die Zeiten für das PFS bei etwa 8 Monaten, mit Ausnahme der Studie von Hurwitz et al. die ein PFS von über 10 Monaten zeigen konnte. Dennoch ist die Kombination von FUFIRI- wie die mIROX-Therapie mit den Ergebnissen der hier beispielhaft aufgeführten verschiedenen Therapiestudien ohne monoklonale Antikörper gleichwertig oder sogar leicht überlegen.

4.3.3. Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zur Progression (TTP) und Remissionsdauer (RD)

Hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS) konnte im FUFIRI-Arm der FIRE-Studie ein medianes OS von 21.8 Monaten erreicht werden. Im mIROX-Arm betrug das mediane OS 18.9 Monate. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.473$). Die Zeit bis zur Progression (TTP) betrug im FUFIRI-Arm 8.8 Monate versus 7.6 Monate unter mIROX-Therapie. Der Unterschied ist bei Berechnung mittels Log-rank-Test statistisch nicht signifikant ($p=0.061$), während im Wilcoxon-Test eine statistische Signifikanz mit $p=0.026$ besteht. Nach Peto et al. und Kalbfleisch et al. ist der Log-rank-Test bei diesen Überlebenszeitanalysen jedoch sensitiver als der Wilcoxon-Test, sodass der Unterschied in der TTP als statistisch nicht signifikant gewertet wird [66, 112]. Hinsichtlich der medianen Remissionsdauer (RD) besteht mit 9.5 Monaten im FUFIRI-Arm versus 7.7 Monaten unter mIROX-Therapie kein signifikanter Unterschied ($p=0.310$).

Zum Vergleich konnten Douillard et al. durch die Kombination von Irinotecan und 5-FU/LV ein medianes Gesamtüberleben von 17.4 Monate vs. 14.1 Monaten mit 5-FU/LV Monotherapie erreichen ($p=0.031$). Die Zeit bis zur Progression (TTP) betrug dabei 6.7 vs. 4.4 Monate ($p<0.001$). Die Kombination von Irinotecan war damit einer 5-FU/LV Monotherapie signifikant überlegen. Eine Remissionsdauer (RD) wurde in der Arbeit von Douillard et al. nicht angegeben [36].

In der Arbeit von Köhne et al. wurde durch Zugabe von Irinotecan zu einem Hochdosis FU/FA Regime das mediane Gesamtüberleben von 16.9 auf 20.1 Monate gesteigert ($p=0.2779$). Die Zeit bis zur Progression (TTP) wurde ebenso wie die Remissionsdauer (RD) nicht berechnet [78].

Scheithauer et al. erreichten zum Zeitpunkt der Publikation im Jahr 1999 nach einem medianen Follow-up von 14 Monaten noch keine ausreichende Fallzahl für die Berechnung des medianen OS. Jedoch erwarteten die Autoren durch die Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin ein medianes OS von über 11.0 Monaten. Die Zeit bis zur Progression (TTP) betrug in der Arbeit von Scheithauer et al. 7.5 Monate. Die Remissionsdauer (RD) wurde nicht berechnet [140].

Im IROX Arm der Arbeit von Goldberg et al. konnte ein medianes Gesamtüberleben von 17.4 Monate erreicht werden. Im Vergleichsarm mit einem FOLFOX-Regime betrug das mediane Gesamtüberleben

19.5 Monate ($p=0.09$). Die Zeit bis zur Progression (TTP) dauerte unter FOLFOX mit 8.7 Monate signifikant länger als im IROX-Arm (6.5 Monate; $p=0.001$). Die Remissionsdauer (RD) wurde nicht angegeben [49].

In der Phase III Studie von Hurwitz et al. durch Zugabe von Bevacizumab zu einem IFL Regime ein medianes Gesamtüberleben von 20.3 Monate vs. 15.6 Monate (IFL + Placebo) erreicht werden ($p<0.001$). Vergleichbar mit der Zeit bis zur Progression (TTP) wurde in der Arbeit von Hurwitz et al. die Dauer des Ansprechens (Duration of Response) angegeben, welche bei 10.4 (IFL + Bevacizumab) versus 7.1 (IFL + Placebo) Monaten lag ($p<0.001$). Die Remissionsdauer (RD) wurde nicht angegeben [63].

Porschen et al. zeigten in der Kombination von Capecitabine und Oxaliplatin versus FUFOX ein medianes Gesamtüberleben von 16.8 Monate (CAPOX) versus 18.8 Monate (FUFOX) ($p=0.260$). Die Angaben der Zeit bis zur Progression (TTP) und der Remissionsdauer (RD) fehlen in der Arbeit von Porschen et al. [117].

Durch die Zugabe von Cetuximab zu einem FOLFIRI-Protokoll konnten Van Cutsem et al. das Gesamtüberleben (OS) von 18.6 Monaten auf 19.9 Monate steigern. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0.31$). Berechnungen der Zeit bis zur Progression (TTP) sowie der Remissionsdauer (RD) fehlen [159].

Zusammenfassend liegen die medianen **Gesamtüberlebenszeiten (OS)** in klinischen First-Line Therapiestudien beim metastasierten kolorektalen Karzinom im Bereich zwischen 16 und 20 Monaten. Die Entwicklung monoklonaler Antikörper wie Bevacizumab und Cetuximab konnte das mediane OS zwar steigern, jedoch erreichen nur bestimmte Subgruppen, wie zum Beispiel Patienten mit KRAS-Wildtyp in der Studie von Van Cutsem Bereiche von über 24 Monaten [159]. In der FIRE-Studie konnte somit durch eine Kombination von 5-FU/LV mit Irinotecan ohne Zugabe eines monoklonalen Antikörpers ein medianes Gesamtüberleben von mehr als 21 Monaten erreicht werden. Auch der mIROX-Arm konnte die bisherigen Ergebnisse aus den Arbeiten zu Irinotecan und Oxaliplatin Kombinationen von Scheithauer et al. und Goldberg et al. mit 18.9 Monaten medianes Gesamtüberleben übertreffen [49, 140]. Eine mögliche Erklärung für das auffallend lange mediane Gesamtüberleben ist das Crossover Design der FIRE-Studie. Grothey et al. konnten in einer Metaanalyse anhand von 1991 Patienten zeigen, dass das mediane Gesamtüberleben durch den Einsatz von allen drei zytotoxischen Substanzen 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin („all-three-drugs“) während der gesamten Tumorthherapie (First- und Second-Line-Therapie) signifikant verlängert werden kann [57]. Daher könnte auch ein hoher Anteil an Second-Line-Therapien, insbesondere ein hoher Anteil an Patienten, die mit allen drei zytotoxischen Substanzen behandelt wurden (z.B. Patienten mit einem Crossover) für das lange mediane Gesamtüberleben mit verantwortlich sein. Dies wird im Abschnitt 4.7 bei der Diskussion der Zweitlinientherapie noch ausführlicher erläutert werden. Zusätzlich könnte eine vergleichsweise hohe Rate an sekundären Lebermetastasenresektionen (siehe Kapitel 4.4) ebenfalls eine Rolle spielen.

Hinsichtlich der Berechnung der **Zeit bis zur Progression (TTP)** liegen sowohl die Ergebnisse des FUFIRI- als auch die des mIROX-Arms im Bereich der Vergleichsstudien aus der aktuell publizierten Literatur. Die TTP im mIROX-Arm der FIRE-Studie liegt dabei mit 7.6 Monaten sogar über den 6.5 Monaten von Goldberg et al. und fast gleich den von Scheithauer et al. erreichten 7.5 Monaten [49, 140]. Der FUFIRI-Arm der FIRE-Studie liegt mit 8.8 Monaten deutlich über dem Ergebnis von Douillard et al. und fast gleich dem Ergebnis des FOLFOX-Protokolls von Goldberg et al. [36, 49].

Zusammenfassend können die Ergebnisse der Zeit bis zur Progression in der FIRE-Studie im Vergleich zu den oben aufgeführten Arbeiten überzeugen. Die Zeit bis zur Progression (TTP) liegt in beiden Armen im Bereich von 8 Monaten. Lediglich Hurwitz et al. konnten durch Zugabe von Bevacizumab zu einem IFL-Regime eine mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response) von 10.4 Monaten erreichen. Die Dauer des Ansprechens ist mit der TTP vergleichbar. Ein Vergleich der medianen **Remissionsdauer (RD)** ist nicht möglich, da in allen oben aufgeführten Arbeiten keine Daten angegeben werden.

4.3.4. Prognosefaktoren zum progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Prognosefaktoren zum progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wurden analog zu den vorangegangenen Analysen zur 60-Tagesmortalität analysiert. Im Wesentlichen orientierte sich die Analyse an den Arbeiten von Köhne et al., Sanoff et al., Tampellini et al., Kemeny et al., Chlebowsky et al. und Böck et al. [22, 27, 70, 76, 135, 151].

Für das **progressionsfreie Überleben (PFS)** wurden in der univariaten Analyse die Laborparameter Leukozyten und CEA sowie der Lymphknotenstatus des Primärtumors identifiziert. In der multivariaten Regressionsanalyse blieben die Laborparameter **CEA** und **LDH** als unabhängige, statistisch signifikante prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben übrig. In beiden Fällen korreliert eine Erhöhung des Wertes im Serum zum Zeitpunkt der Randomisation mit einem verkürzten PFS.

Für das **Gesamtüberleben (OS)** ergab die univariate Analyse die Laborparameter CEA, LDH, Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten sowie den Lymphknotenstatus des Primärtumors und den Karnofsky Performance Status (KPS). Nach Berechnung der multivariaten Regressionsanalyse verblieben die Laborwerte **CEA, LDH, Hämoglobin** und **Leukozyten** als unabhängige, statistisch signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. So sind erhöhte Werte an CEA, LDH und Leukozyten mit einem verkürzten Gesamtüberleben vergesellschaftet, während ein niedriger Hämoglobin-Wert ebenfalls mit einem verkürzten Gesamtüberleben korreliert.

Aus der Arbeit von Webb et al. ist bekannt, dass ein erhöhter **CEA**-Wert mit dem Vorhandensein von Lebermetastasen und einem schlechten Allgemeinzustand korreliert [166]. Eine von Webb et al. ebenfalls durchgeführte uni- und multivariate Analyse identifizierte ebenfalls den CEA-Wert als unabhängigen prognostischen Faktor beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom. In der multivariaten Analyse von Köhne et al. hingegen war ein erhöhter CEA-Wert nicht als prognostischer Faktor für ein kürzeres Gesamtüberleben identifiziert worden [76]. Jedoch waren bei rund 53 % der Patienten keine auswertbaren Daten zum CEA-Wert vorhanden und das Ergebnis ist deshalb nur eingeschränkt beurteilbar.

Wie bereits aus den Analysen zu den prognostischen Faktoren zur 60-Tagesmortalität bekannt, ist der Zusammenhang zwischen erhöhten **LDH**-Werten und schlechterem Ansprechen auf Chemotherapie sowie kürzeren Überlebenszeiten unklar [70]. Kemeny und Braun postulieren einen Zusammenhang zwischen größeren Tumormassen und erhöhten LDH-Werten, wie es bereits von Keimzelltumoren bekannt ist [70]. Ein Grund dafür ist ein gesteigerter anaerober Glukosemetabolismus bei großen Tumoren mit insuffizienter Gefäßversorgung [81, 82]. Eine weitere Erklärung für eine schlechtere Prognose bei erhöhten LDH-Werten könnte eine negative Stickstoffbilanz durch Erschöpfen der Protein- bzw. Muskelmassen bei fortgeschrittenem

Tumorleiden sein [23]. Ein erhöhter LDH-Wert im peripheren Blut könnte somit auf ein aggressives Tumorwachstum, größere Tumormasse und auf eine weiter fortgeschrittene Erkrankung hindeuten, welches sowohl ein schlechteres Ansprechen auf die Chemotherapie als auch ein verkürztes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben erklären könnte.

Tampellini et al. untersuchten den Einfluss von unterschiedlichen **Hämoglobin**-Werten (Hb-Werten) bei insgesamt 631 Patienten mit 5-FU basierter Chemotherapie [151]. Patienten mit einem Hb-Wert ≥ 12 g/dl hatten ein signifikant höheres Ansprechen, eine signifikant längere Zeit bis zur Tumorprogression und ein signifikant längeres Gesamtüberleben als Patienten mit einem Hb von < 12 g/dl. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Akkumulation eines Hypoxie-induzierenden Faktor-1 (HIF-1) bei anämischen Patienten sein [62]. HIF-1 selbst ist ein Transkriptionsfaktor, der eine wichtige Rolle bei Angiogenese, Zellwachstum, Gewebeinvasion und Metastasierung spielt. Beispielsweise induziert HIF-1 die Genexpression von VEGF und VEGF-Rezeptor-1, welche eine entscheidende Rolle bei der Angiogenese und Gewebeporosität zukommt [111]. Dies könnte ein verändertes und aggressiveres Tumorwachstum und damit niedrigere Ansprechraten sowie kürzere Überlebenszeiten bei Patienten mit einem Hb von < 12 g/dl bedeuten. Eine weitere Theorie für ein schlechteres Outcome bei Patienten mit Anämie ist die Hochregulierung der Genexpression von PD-ECGF bzw. Thymidin Phosphorylase (TP) [62]. TP selbst kann sowohl als Angiogenesefaktor und anti-apoptotischer Faktor agieren als auch den Wirkmechanismus von 5-FU über einen Thymidylatsynthetase (TS) unabhängigen Einbau von Thymin in die DNA abschwächen. Deshalb sind hohe Level an TP in vivo mit einem verminderten Ansprechen auf 5-FU vergesellschaftet [89, 151].

Bereits in mehreren Studien konnte ein Zusammenhang des **Leukozyten**-Wertes bzw. des **White Blood Cell Counts (WBC)** mit niedrigerem Ansprechen auf eine Chemotherapie und kürzerem Gesamtüberleben gezeigt werden [37, 76]. In einem Maus-Modell konnte eine mögliche Erklärung gezeigt werden: Die Höhe der Leukozytose korrelierte mit der Rate des Tumorwachstums [27]. Analog zur Analyse der prognostischen Faktoren zur 60-Tagesmortalität könnte ein erhöhter Leukozytenwert zum Zeitpunkt der Randomisation ein besonders aggressives Tumorwachstum charakterisieren, welches sich über ein schlechteres Ansprechen auf die Chemotherapie wiederum auf ein kürzeres Gesamtüberleben auswirken könnte.

Zusammenfassend fällt auf, dass sowohl bei der 60-Tagesmortalität (siehe 4.2.3.3) als auch beim PFS und bei OS ein hoher LDH-Wert als unabhängiger negativer prognostischer Faktor identifiziert werden konnte. Zusätzlich stellt die Leukozytenzahl beim OS wie auch bei der 60-Tagesmortalität einen weiteren prognostischen Faktor dar. Der Tumormarker CEA hat in der vorliegenden Arbeit beim PFS und beim OS einen prognostischen Wert, wohingegen der Karnofsky Performance Status (KPS) überraschenderweise keine statistische Signifikanz bei PFS und OS erreichen konnte. Beim OS kommt zusätzlich ein niedriger Hämoglobin-Wert als negativer prognostischer Faktor hinzu. Zur weiteren Identifizierung von prognostischen Faktoren und zur Bestätigung der bisherigen Ergebnisse sind weitere Analysen an größeren Fallzahlen erforderlich. Erweiterungen der Baseline-Charakteristiken sind ebenfalls dringend notwendig, um neueren Hinweisen auf weitere prognostische Faktoren wie Differential-Blutbild zur Berechnung des Neutrophil- zu Lymphozyten-Ratio oder genaue Evaluation der befallenen Lymphknoten zur Bestimmung des Lymphknoten-Ratios Rechnung zu tragen, welche aufgrund fehlender Angaben und Daten in der vorliegenden Arbeit nicht überprüft werden konnten [74, 119]. In den nächsten Jahren werden außerdem durch translationale Projekte gewonnene Daten zunehmenden Einfluss auf die Analyse von prognostischen Faktoren gewinnen.

4.4. Patienten mit Lebermetastasenresektion

Die Resektion kolorektaler Lebermetastasen ist in den vergangenen Jahren zunehmend in den Fokus von Chirurgie und Onkologie gekommen und Gegenstand zahlreicher Publikationen gewesen. Eine vollständige R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen stellt prinzipiell eine kurative Therapieoption für einen Teil der Patienten dar [5, 16, 103, 123, 142, 144, 155, 162]. Nach Empfehlung der aktuellen Leitlinien sollten daher primär resektable Lebermetastasen chirurgisch reseziert werden [142]. Nach chirurgischer Resektion können dadurch 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 25 und 40 % erreicht werden [44, 45, 68, 100]. Im Gegensatz hierzu liegt das 5-Jahres-Überleben für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ohne Resektion zwischen 0 und 3 % [47]. Eine primäre R0-Resektion ist jedoch initial nur in 10 bis 20 % der Fälle möglich [123]. Nach Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie 2008 sollte deshalb bei primär irresektablen Lebermetastasen und gutem AZ eine systemische Kombinationschemotherapie mit dem Ziel einer sekundären Lebermetastasenresektion angestrebt werden [142]. Gelingt eine solche sekundäre R0-Lebermetastasenresektion nach systemischer Chemotherapie, liegt das 3-Jahresüberleben mit 56 % im gleichen Bereich wie bei Patienten mit einer primärer Resektion [2]. Daher ist bei primärer Irresektabilität kolorektaler Lebermetastasen eine regelmäßige Evaluation der Resektabilität zur Klärung einer möglichen sekundären Operation von Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wurde gemäß des Studienprotokolls eine regelmäßige Überprüfung der Resektabilität anhand der Staginguntersuchungen durchgeführt und die Patienten gegebenenfalls einer operativen Behandlung in kurativer Intention zugeführt [138].

4.4.1. Die sekundäre Resektionsrate in der FIRE Studie

Insgesamt 38 von 479 Patienten der FIRE-Studie wurden einer chirurgischen Lebermetastasenresektion zugeführt. Bezogen auf die gesamte Studienpatientenzahl (n=479), beträgt die Resektionsrate rund 8 %. Dies entspricht einer Resektionsrate im FUFIRI-Arm von 9,66% und von 6,22 % im mIROX-Arm. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p=0.179). Von den 38 Lebermetastasenresektionen konnten insgesamt 29 vollständig, d.h. R0 durchgeführt werden. Dies entspricht einem Anteil an R0-Resektionen von mehr als 75 %. Die Resektionsraten unter mIROX und FUFIRI-Therapie sind in der FIRE-Studie vergleichbar. Es besteht kein Vorteil hinsichtlich höherer Resektionsraten unter einem der beiden Therapieprotokolle. Auch bezogen auf die R0-Resektionsrate sind beide Therapien vergleichbar.

4.4.2. Die sekundäre Resektionsrate der ausschließlich hepatisch metastasierten Patienten

Bezogen auf die Subgruppe der Patienten mit ausschließlich hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom (n=248) konnte bei 20.2 % der Patienten im FUFIRI- bei 11.2 % der Patienten im mIROX-Arm eine Resektion der Lebermetastasen durchgeführt werden. Der Unterschied ist dabei gerade nicht mehr statistisch signifikant (p=0.054). Eine R0-Resektionssituation konnte bei insgesamt 11.7 % der Patienten (15.8 vs. 8.2 %, FUFIRI vs. mIROX; p=0.075) erreicht werden. Das Ergebnis der sekundären Resektionsrate wird im folgenden Abschnitt zusammen mit der Ansprechrate in dieser Subgruppe ausführlich diskutiert.

4.4.3. Korrelation von Resektionsraten und Ansprechen auf Therapie

Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten erläutert, beträgt die Resektionsrate der FIRE Studie 7.9 % bzw. bezogen auf den FUFIRI-Arm 9.7 % und den mIROX-Arm 6.2 %. Zusammen mit den Ansprechraten für den FUFIRI-Arm (40.8 %) und den mIROX-Arm (40.7%) ergibt sich eine ähnlich starke Korrelation wie in Abbildung 16 dargestellt. Durch die graphische Ungenauigkeit liegt der FUFIRI-Arm deutlich oberhalb des mIROX-Arms, welches jedoch keinen signifikanten Unterschied zu bedeuten hat. Nur vier der insgesamt neun ausgefüllten Dreiecke, welche die Phase-III-Studien darstellen, liegen ebenfalls oberhalb der Korrelationsgraphen. Fünf Phase-III-Studien weisen deutlich niedrigere Resektionsraten als in der FIRE-Studie auf und liegen daher deutlich unterhalb des Korrelationsgraphen.

Die Ergebnisse der gesamten FIRE-Studie liegen in Bezug auf die Ansprechrate im unteren Drittel und hinsichtlich der Resektionsraten im unteren Mittelfeld der Ergebnisse randomisierter Phase III-Studien dabei allerdings oberhalb der korrespondierenden Korrelationsgraphen. Die von Folprecht et al. publizierte Korrelation zwischen Resektionsrate und Ansprechen auf die systemische Therapie lässt sich somit auch auf die Daten der FIRE-Studie anwenden [43].

Neben den Resektionsraten der gesamten FIRE Studienpopulation wurden auch die Resektionsraten und das Ansprechen der Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung berechnet: Bezogen auf die Subgruppe der Patienten mit ausschließlich hepatisch metastasiertem kolorektalen konnte bei 23 Patienten im FUFIRI- (entsprechend 20.2 %) und 15 Patienten im mIROX-Arm (11.2 %) eine Resektion der Lebermetastasen durchgeführt werden. Der Unterschied ist dabei grenzwertig signifikant ($p=0.054$). Eine R0-Resektionssituation konnte bei insgesamt 11.7 % der Patienten (15.8 vs. 8.2 %, FUFIRI vs. mIROX; $p=0.075$) erreicht werden.

Bei den Patienten mit ausschließlich hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom ($n=248$) konnte bei 45.6 % der Patienten ein Ansprechen (CR + PR) auf die systemische Chemotherapie erreicht werden. Im FUFIRI-Arm konnte ein Ansprechen bei 46.5 % versus 44.8 % im mIROX-Arm gezeigt werden. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.800$). Zusammen mit den Patienten mit Erreichen einer stabilen Erkrankung (SD) resultierte eine Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + DS) bei 86.8 % (FUFIRI) und 67.2 % (mIROX) der Patienten. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p<0.001$). Insgesamt betrug die „Disease Control Rate“ (DCR) der Patienten mit ausschließlich hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom 76.2 %. Analog zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation kann auch in der Subgruppe der Patienten mit ausschließlich hepatischen Metastasen unter FUFIRI Therapie eine Kontrolle der Erkrankung (DCR) signifikant häufiger erreicht werden als unter mIROX-Therapie. Im Vergleich zu den selektionierten Studien der Abbildung von Folprecht et al. liegen die „selektionierten“ Daten der FIRE-Studie deutlich niedriger, sowohl in Bezug auf die Resektions- als auch in Bezug auf die Ansprechraten.

Nachdem jedoch häufig eine stabile Krankheitssituation für eine sekundäre Lebermetastasenresektion ausreichend sein kann, könnte möglicherweise die Resektionsrate noch stärker mit der „Disease Control Rate“ als mit der Ansprechrate (CR + PR) korrelieren. Diese Vermutung ergibt sich aus den grenzwertig signifikanten Ergebnissen der Subgruppe der ausschließlich hepatisch metastasierten Patienten und sollte in prospektiven Studien mittels Korrelationsanalyse analog der Arbeit von Folprecht et al. überprüft werden. Durch Aufnahme der sekundären Lebermetastasenresektion als sekundären Studienendpunkt in zukünftigen Therapiestudien werden die Resektionsraten in Zukunft weiter erhöht werden können.

4.4.4. Die Resektionsrate im Vergleich zu publizierten Phase-III Therapiestudien

Die folgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht über die Ansprechraten und Resektionsraten in publizierten randomisierten Phase-III-Studien zum metastasierten kolorektalen Karzinom zum Vergleich mit den Ergebnissen der FIRE-Studie wieder:

Tabelle 75: Übersicht von Lebermetastasen-Resektionsraten in klinischen Therapiestudien

Autor	Chemotherapie-protokoll	n=	Ansprechrate [%]	Resektionsrate	Medianes Gesamtüberleben [Monate]
FIRE Studie					
Heinemann et al.	FUFIRI	238	40.8	9.7 %, (n=23)	21.8
(Publikation eingereicht)	mIROX	241	40.7	6.2 %, (n=15)	18.9
Scheithauer et al. [140]	2nd Line IROX	36	42 %	-	> 11.0
Goldberg et al. [49]	IFL	264	31 %	-	15.0
	FOLFOX	267	45 %	-	19.5
	IROX	264	35 %	-	17.4
Köhne et al. [78]	HDFU/FA (AIO)	216	34.4 %	6.5 %, (n=14)	16.9
	HDFU/FA (AIO) + Irinotecan	214	62.2 %	2.8 %, (n=6)	20.1
Colucci et al. [28]	FOLFIRI	164	31 %	5.1 % (n=9)	14.0
	FOLFOX 4	172	34 %	4.4 % (n=8)	15.0
Tournigand [156]	FOLFIRI -> FOLFOX	109	56 %	9 %, (n= 10)	21.5
	FOLFOX -> FOLFIRI	111	54 %	22 %, (n= 24)	20.6
de Gramont et al. [34]	5-FU/LV	210	22.3 %	3.3 % (n=7)	14.7
	FOLFOX 4	210	50.7 %	6.7 % (n=14)	16.2
Porschen et al. [117]	FUFOX	233	54 %	4.3 % (n=10)	18.8
	CAPOX	241	48 %	1.7 % (n=4)	16.8
Hurwitz et al. [63]	IFL + Bevacizumab	402	44.8 %	< 2 %	20.3
	IFL + Placebo	411	34.8 %		15.6
Van Cutsem et al. [159]	FOLFIRI + Cetuximab	599	46.9 %	7.0 %	19.9
	FOLFIRI	599	38.7 %	3.7 %	18.6

*=R0-Resektion

Die folgende Tabelle stellt zwei Studien mit selektionierten Patienten (primär resektabel bzw. nicht-resektabel) und deren Ansprech- und Resektionsraten dar:

Tabelle 76: Übersicht von Lebermetastasen-Resektionsraten in klinischen Therapiestudien mit Patientenselektion

Autor	Patienten-selektion?	Chemotherapie-protokoll	n=	Ansprechrate [%]	Resektionsrate [%], (n=)	Medianes Gesamt-überleben [Monate]
Nordlinger et al. [102]	primär resektable Patienten	Präoperativ FOLFOX 4 vs.	182	43 %	83 %, (n=151)	-
		keine präoperative Chemotherapie	182	-	84 %, (n=152)	-
Skof et al. [146]	primär irresektable Patienten	XELIRI	41	49 %	24 %	30.7
		FOLFIRI	46	48 %	24 %	16.6

Im Vergleich zu anderen randomisierten Phase-III-Studien ohne Patientenselektion (siehe Tabelle 75), d.h. ohne Selektion von primär resektablen Patienten und mit einer vergleichbaren Fallzahl liegt die FIRE-Studie mit einer Resektionsrate von 6.2 % (mIROX) und 9.7 % (FUFIRI) bzw. einer Resektionsrate von rund 8 % in der gesamten Studie im oberen Bereich. Lediglich Studien mit deutlich geringeren Fallzahlen (siehe Tournigand et al.) oder Studien mit selektionierten Patienten (siehe Nordlinger et al und Skof et al., Tabelle 76) konnten höhere Resektionsraten aufweisen [101, 102, 146, 156]. Leider ist in älteren Studien mit Publikationsdatum um das Jahr 2000 nicht immer eine Angabe der Lebermetastasen-Resektionsrate enthalten. Daher fehlen Angaben bei den ansonsten mit der FIRE Studie gut vergleichbaren Studien von Scheithauer et al. und Goldberg et al. [49, 140].

Auffallend bei den Phase-III-Studien neueren Datums ist, dass es durch Zugabe von Bevacizumab in der Arbeit von Hurwitz et al. zu keiner Steigerung der Resektionsraten bei unselektionierten Patienten gekommen ist. Die Resektionsrate der gesamten Studie wurde mit < 2 % angegeben [63]. Demgegenüber konnte in der CRYSTAL-Studie von Van Cutsem et al. durch Zugabe von Cetuximab zu einem FOLFIRI-Protokoll die Resektionsrate von 3.7 % auf 7.0 % gesteigert werden. Die R0-Resektionsrate im Therapiearm FOLFIRI + Cetuximab war dabei mit 4.8 % signifikant höher als im FOLFIRI-Arm (1.7 %, p=0.002) [159]. Ob die Kombination von Chemotherapie + Cetuximab zu einer relevanten Steigerung der Resektionsraten führen kann, wird die aktuell noch rekrutierende FIRE-3 Studie mit einem direkten Vergleich von Cetuximab vs. Bevacizumab zeigen können.

4.4.5. Patientencharakteristik der Patienten mit Lebermetastasenresektion

Die Patientencharakteristik der Patienten mit Lebermetastasen wurde entsprechend der beiden Therapiearme der FIRE-Studie untersucht. Außer einem signifikanten Unterschied beim Patientenalter, die Patienten im FUFIRI-Arm waren mit Median 57.5 Jahren jünger als die Patienten im mIROX-Arm (65.0 Jahre), gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Auffallend war jedoch, dass in beiden Therapiearmen mit rund 70 % männliche Patienten häufiger operiert wurden als weibliche Patienten. Dies liegt in erster Linie daran, dass knapp 70 % der Patienten in der FIRE-Studie männlich sind und daher ein entsprechender Anteil in der Subgruppe der lebermetastasenresezierten Patienten wiederzufinden ist. Interessanterweise ist jedoch die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms gleichmäßig auf die Geschlechter verteilt [124].

In der Literatur sind kolorektale Karzinome mit rund 60 % Häufigkeit im Rektosigmoid lokalisiert [139]. Jedoch wurden in der FIRE-Studie Kolonkarzinome mit etwa 60 % häufiger an Lebermetastasen operiert als Rektumkarzinome. In der gesamten Studienpopulation waren Kolonkarzinome ebenfalls mit etwa 60 % häufiger als Rektumkarzinome (40 %).

Rund 60 % der Metastasen-resezierten Patienten wiesen einen nodal positiven Primärtumor bei Erstdiagnose auf, während in der gesamten Studienpopulation fast 70 % der Patienten einen positiven Lymphknotenbefund hatten.

Wie bereits erwähnt konnten, rund drei Viertel der Patienten vollständig, d.h. R0, reseziert werden. Nur in insgesamt 6 der 38 Fälle wurde R1 bzw. R2 reseziert. In drei Fällen konnte der Resektionsstatus retrospektiv nicht mehr erhoben werden. Dies kommt der allgemein anerkannten Forderung nach R0-Resektion weitgehend nach [4, 53, 123, 137, 141, 142, 160, 163]. In einer Studie mit 557 Patienten von Pawlik et al. konnte in rund 90 % eine R0-Resektion erreicht werden [107]. Nur in etwa 8 % waren tumorpositive Absetzungsränder (R1) dokumentiert worden. Allerdings waren diese Daten retrospektiv aus einer multizentrischen Datenbank und nicht einer randomisierten Studie entnommen worden. Vergleicht man die Daten der FIRE Studie mit der 2009 publizierte CRYSTAL Studie mit 1198 Patienten von Van Cutsem et al., in der von 64 lebermetastasenoperierten Patienten (3.3 %) insgesamt 39 R0-reseziert werden konnten (entsprechend einem Anteil von 61 %), so ist die R0-Resektionsrate der FIRE Studie mit 76.3 % als hoch zu bewerten [159]. Durch verbesserte präoperative Bildgebung mittels Sonographie, CT, MRT und PET-CT sowie der Verwendung von intraoperativem Ultraschall (IOUS) und innovativen chirurgischen Resektionstechniken kann die R0-Resektionsrate in Zukunft weiter gesteigert und das Gesamtüberleben dieser Patienten verlängert werden. Denn wie bereits erwähnt, korreliert eine R1 oder R2 Resektion mit einer höheren Rezidivrate und einem deutlich schlechteren Überleben [45, 107, 108].

Von vielen Autoren wird zudem gefordert, dass vor einer Lebermetastasenoperation keine extrahepatischen Manifestationen vorhanden sein sollten [16, 86, 87, 123, 137]. Eine Ausnahme hierbei stellen möglicherweise potentiell thoraxchirurgisch resektable Lungenmetastasen dar [64]. In der vorliegenden Arbeit waren bei insgesamt 7 von 38 Patienten (18.4 %) extrahepatische Manifestationen nachweisbar. In zwei Fällen waren Lungenmetastasen zu einem späteren Zeitpunkt reseziert worden. Über 80 % der Patienten (n=31) wiesen zum Zeitpunkt der Operation keine extrahepatischen Tumormanifestationen auf. Eine Arbeit von Elias et al. untersuchte prospektiv Patienten mit extrahepatischen Manifestationen und einer R0-Resektion kolorektaler Leberfiliae [39]. Dabei konnte ein 5-Jahresüberleben von 28 % erreicht werden, wobei Patienten mit mehreren

extrahepatischen Manifestationen die schlechteste Überlebensrate hatte. Demgegenüber erreichten Patienten mit hilären Lymphknotenmetastasen ein 5-Jahresüberleben von 33 %. Elias et al. folgerten daher, dass eine extrahepatische Tumormanifestation keine Kontraindikation zur Hepatektomie darstellt, solange eine R0-Resektion der Lebermetastasen möglich ist. Adam et al. postulierten in einer Übersichtsarbeit, dass insbesondere potentiell resektable Lungenmetastasen, aber auch regionale (hiläre, pedikuläre) Lymphknotenmetastasen, welche auf Chemotherapie ansprechen, eine Ausnahme bilden können [163]. Höhere Ansprechraten durch Kombinationschemotherapien und innovative operative Strategien für extrahepatische Tumormanifestationen werden das Langzeitüberleben von Patienten mit resektablen hepatischen Metastasen und extrahepatischen Metastasen in Zukunft weiter erhöhen können.

Auffallend in der Patientencharakteristik der 38 Patienten mit Lebermetastasen war zudem der mediane Karnofsky Performance Status (KPS) von 100 % in beiden Studienarmen. Keiner der Patienten konnte einen initialen KPS von < 70 % aufweisen. In einer Arbeit von Masi et al. [92] wurden ebenfalls Patienten innerhalb einer Chemotherapiestudie lebermetastasenreseziert. Über 70 % der Patienten wiesen bei Randomisation einen ECOG-Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 auf, was vergleichbar mit einem KPS von 100 % ist. Diese Ergebnisse, zusammen mit den Daten der FIRE-Studie, legen die Vermutung nahe, dass vor allem Patienten mit gutem Allgemeinzustand und geringer Komorbidität operativen Eingriffen für die Behandlung kolorektaler Leberfiliae zugeführt werden, was zu einem gewissen Selektionsbias hinsichtlich des Gesamtüberlebens dieser Patientensubgruppe führen könnte. Dies wird im Abschnitt 4.4.7 bei der Diskussion der Überlebensraten noch ausführlich erörtert werden.

Aus den Ergebnissen der Arbeit von Fong et al. ist bekannt, dass ein krankheitsfreies Intervall zwischen Erstdiagnose und Diagnose der Metastasen von weniger als 12 Monaten mit einem kürzeren Gesamtüberleben korreliert [45]. Aus diesem Grund wurde eine synchrone Metastasierung in den FONG-Score mit aufgenommen. In der Subgruppe der FIRE-Studie wiesen über 80 % eine synchrone Metastasierung auf. Nur bei 7 der 38 Patienten (18.4 %) wurden die Metastasen nach mehr als 12 Monaten diagnostiziert (metachrone Metastasierung). Aus der Literatur ist zudem bekannt, dass Lebermetastasen zu etwa 50 % syn- bzw. metachron entstehen [16]. In der Arbeit von Fong et al. mit 1001 Patienten wiesen rund 50 % der Patienten ein syn- bzw metachrones Metastasierungsmuster auf [45]. Daher überraschen die Ergebnisse der FIRE-Studie dahingehend, da Patienten mit synchroner Metastasierung und damit schlechterer Prognose überproportional häufig eine Lebermetastasenresektion erhalten haben. Ob tatsächlich ein negativer Selektionsbias besteht, ist unklar, nachdem die Metastasierungsgeschwindigkeit in der gesamten Studienpopulation nicht bekannt ist.

Die mediane Zyklenanzahl, welche die Patienten in der Subgruppe bis zum Zeitpunkt der Operation absolviert hatte, betrug 3 Zyklen im FUFIRI- und 2 Zyklen im mIROX-Arm. Die Spannweite variierte insgesamt zwischen 1 und 7 Zyklen. Nachdem ein Zyklus 49 Tagen entspricht, resultierte eine mediane Dauer der Chemotherapie von 4.8 Monaten im FUFIRI- und 3.2 Monaten im mIROX-Arm. Nachdem zwischen der letzten Chemotherapie und Operation mindestens 2 bis 4 Wochen liegen sollten, vergingen von Randomisation bis zum definitiven Operationszeitpunkt im FUFIRI-Arm median 6.6 Monate (3.7 bis 23.5 Monate) und im mIROX-Arm median 5.3 (3.8 bis 13.0 Monate) [123]. Zum Vergleich betrug die mediane Dauer der Chemotherapie in einer Studie von Skof et al. mit 87 Patienten mit irresektablen Lebermetastasen 5.0 (XELIRI) und 5.1 (FOLFIRI) Monate [146]. In einer kleineren Studie von Barone et al. benötigten insgesamt 40 Patienten mit irresektablen

Lebermetastasen median 8 Zyklen (Spannweite 6 bis 12) einer FOLFIRI-Therapie, welche alle 2 Wochen appliziert wurden [15]. Daraus errechnet sich eine mediane Therapiedauer von 4.0 Monaten (Spannweite 3 bis 6).

Zusammenfassend liegen die Ergebnisse der FIRE-Subgruppe hinsichtlich der medianen Chemotherapiedauer vor Operation im Bereich aktuell publizierter Studien. Jedoch wurden in den Arbeiten von Skof und Barone et al. Patienten mit irresektablen Lebermetastasen selektioniert [15, 146]. In der FIRE Studie stellte der Punkt irresektable hepatische Metastasierung dagegen weder ein Ein- noch ein Ausschlusskriterium dar. Möglich ist daher, dass eventuell Patienten mit potentiell resektablen Lebermetastasen im Rahmen der FIRE-Studie behandelt und sekundär reseziert wurden. In der Nachfolgestudie FIRE-3 sind daher resektable Lebermetastasen als Ausschlusskriterium definiert. Regelmäßige interdisziplinäre Evaluation der Resektabilität von initial irresektablen Lebermetastasen, die auf Chemotherapie ansprechen, sind daher von großer Bedeutung.

Zusammenfassend wurden in der FIRE-Studie Männer häufiger als Frauen, im FUFIRI-Arm jüngere Patienten als im mIROX-Arm einer operativen Lebermetastasenresektion zugeführt. Zudem überwiegen in dieser Subgruppe mit 60 % Kolonkarzinome als Primarius. In der FIRE-Studie konnte bei den 38 Patienten eine hohe R0-Resektionsrate (über 75 %) erreicht werden. Zum Zeitpunkt der Operation wiesen weniger als 20 % eine extrahepatische Manifestation auf und analog zu anderen publizierten Studien wurden vor allem Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Median KPS 100 %) operativ therapiert. Interessanterweise wurden im Rahmen der FIRE-Studie überproportional viele Patienten mit synchronen Lebermetastasen und damit schlechterer Prognose einer Lebermetastasenoperation zugeführt. Hinsichtlich der Anzahl der Chemotherapiezyklen und Zeit bis zur Operation liegen die Ergebnisse vergleichbar zu publizierten Studien zwischen 3 und 5 Monaten.

4.4.6. Verkleinerung / „Downsizing“ hepatischer Metastasen durch Chemotherapie

Eine effektive Größenabnahme (sog. „Downstaging“ oder „Downsizing“) von Lebermetastasen durch systemische Chemotherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom ist in vielen Studien belegt [4, 5, 53, 142]. Jedoch finden sich nur in wenigen Studien genaue Angaben zur Größenreduktion, wie zum Beispiel Größenänderung der größten messbaren Metastase in Millimeter und/oder in Prozent. In einer 2008 in *The Lancet* publizierten Arbeit von Nordlinger et al. wurden 364 Patienten mit resektablen Lebermetastasen zwischen präoperativ 6 Zyklen FOLFOX, gefolgt von einer Operation, versus alleiniger Operation verglichen [102]. In der Gruppe mit FOLFOX-Chemotherapie (n=171) verkleinerten sich die Lebermetastasen von einem medianen Durchmesser von 50 mm um 25.6 % auf Median 33 mm nach Chemotherapie. Die Spannweite schwankte dabei allerdings von einer Abnahme um 100 % bis zu einer Größenzunahme um 228.6 % erheblich.

In der Subgruppe der FIRE-Studie finden sich ein medianer Durchmesser von 33 mm zum Zeitpunkt der Randomisation und ein medianer Durchmesser von 22 mm in der präoperativen Bildgebung. Durch die Chemotherapie konnte folglich eine Größenreduktion von rund 33 % erreicht werden. Wie in den Daten von Nordlinger et al. gab es eine ähnlich große Spannweite von einer Größenreduktion um 130 % bis zu einer Größenzunahme um 100 % [102]. Die Größenreduktion war dabei signifikant ($p < 0.001$). In der Analyse der FIRE-Subgruppe wurde desweiteren die Gesamtoberfläche und die Anzahl der Metastasen vor und nach Chemotherapie berechnet. Die Gesamtoberfläche der Lebermetastasen konnte dabei sogar um 57 % von 1105 mm² auf 500 mm² reduziert werden. Die

Anzahl der Metastasen änderte sich im Median nicht, jedoch die Spannweite von 1 bis 6 bei Randomisation auf 0 – 4 präoperativ. Diese Daten belegen die Effektivität einer systemischen Chemotherapie hinsichtlich einer Größenreduktion kolorektaler Lebermetastasen. Sie unterstreichen ebenfalls den Stellenwert einer systemischen Therapie zum Erreichen einer Resektabilität und damit den potentiell kurativen Ansatz bei hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom.

4.4.7. Überlebenszeitanalyse

In der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen konnte ein medianes **progressionsfreies Überleben (PFS)** von 19.3 Monaten im FUFIRI-Arm und von 25.3 Monaten im mIROX-Arm erreicht werden. In der Arbeit von Masi et al. mit 37 Patienten nach FOLFOXIRI-Therapie, gefolgt von kurativer Resektion bei initial irresektablen Lebermetastasen, konnte ein PFS von 18 Monaten erreicht werden [92].

In der Gruppe der Patienten mit FOLFOX-4 Chemotherapie bei primär resektablen kolorektalen Lebermetastasen im Rahmen der EORTC 40983 Studie von Nordlinger et al. konnte ein medianes PFS von 18.7 Monaten gezeigt werden [102]. Patienten ohne Chemotherapie hatten nach Lebermetastasenresektion nur ein medianes PFS von 11.7 Monaten. Die Resektionsraten betragen 83 % (FOLFOX-4) vs. 84 % (ohne Chemotherapie). Skof et al. erreichten mit XELIRI und FOLFIRI, gefolgt von chirurgischer Resektion der Lebermetastasen, ein medianes PFS von 10.3 Monaten und 9.3 Monaten ($p=0.78$) [146].

Wie bereits erwähnt, wurden die Patienten der FIRE-Studie bei Studieneinschluss nicht hinsichtlich der Resektabilität selektioniert. Daher sind die Ergebnisse des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) insofern überraschend, dass sie über den Daten der Nordlinger Arbeit mit selektionierten, primär resektablen Patienten liegen [102]. Auch im Vergleich zur Arbeit von Masi et al. mit 37 primär irresektablen Patienten liegt das mediane PFS der FIRE-Studie knapp darüber [92]. Im Vergleich zu Skof et al. liegen die Zeiten für das PFS in der FIRE-Studie sogar mehr als doppelt so hoch [146]. Zusammenfassend konnte bei den 38 Patienten der FIRE-Studie mit Lebermetastasenresektion mit rund 19 bzw. 25 Monaten ein sehr langes medianes progressionsfreies Überleben erreicht werden.

Hinsichtlich der medianen **Zeit bis zur Progression (TTP)** und der medianen **Remissionsdauer (RD)** finden sich nur wenige Angaben in den vergleichbaren Arbeiten. Sowohl bei Masi et al. als auch bei Nordlinger et al. und Skof et al. fehlt die Angabe der TTP und der RD [92, 102, 146]. Barone et al. konnten in einer kleinen Fallserie bei insgesamt 13 Patienten mit Lebermetastasenresektion eine mediane Zeit bis zur Progression (TTP) und eine mediane Remissionsdauer (RD) von 52.5 Monaten erreichen. Allerdings betrug die Spannweite 2 bis 89 Monate bei einer sehr geringen Fallzahl [15].

Hinsichtlich des medianen **Gesamtüberlebens (OS)** konnte durch FUFIRI-Therapie und Lebermetastasenresektion ein medianes Gesamtüberleben von 45.8 Monaten erreicht werden. Im mIROX Arm wurden 48.9 Monate erzielt. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.641$). Im Vergleich dazu konnten Masi et al. ein medianes Gesamtüberleben von 40 Monaten bei Patienten mit primär irresektablen Lebermetastasen mit FOLFOXIRI-Therapie und kurativer Resektion zeigen [92]. Skof et al. erreichten bei 87 Patienten mit irresektablen Lebermetastasen und XELIRI vs. FOLFIRI als neoadjuvante Chemotherapie und bei einer R0-Resektionsrate von 24 % mediane Gesamtüberlebenszeiten von 30.7 Monaten (XELIRI) und 16.6 Monaten (FOLFIRI) ($p=0.16$) [146]. In

einer Arbeit von Giacchetti et al. wurde bei 77 ebenfalls primär irresektabel eingestuft Patienten mit intensiver Chemotherapie (5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin) und chirurgischer Resektion ein medianes Gesamtüberleben von 48 Monaten und ein 5-Jahresgesamtüberleben von 50 % beobachtet [48].

In vielen Arbeiten zum Thema Resektion kolorektaler Leberfiliae wird das mediane Gesamtüberleben nicht über Kaplan-Meier-Analysen berechnet, sondern es werden 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Jahresüberlebensraten angegeben. Für die Lebermetastasenresezierten Patienten der FIRE-Studie betragen die Jahresüberlebensraten 97.4 %, 89.4 %, 73.7 %, 48.0 % und 37.1 %. Vergleicht man dies mit den Daten der UICC IV Patienten des Tumorregisters München fallen extrem verlängerte Jahresüberlebensraten bereits ab dem ersten Jahr auf (Tabelle 53) [158]. Nach einem Jahr liegen Patienten ohne Lebermetastasenresektion nur mehr bei einem 1-Jahresüberleben von 52.9 %. Dies unterstreicht die Sonderrolle der Patienten mit Lebermetastasenresektion und die potentiell kurative Intention bei vielen Patienten. Es weist möglicherweise daraufhin, dass eine isolierte hepatische Metastasierung eine besondere biologische Subgruppe darstellt, die sich hinsichtlich ihres Überlebens von der Gesamtpopulation der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom unterscheidet.

4.4.7.1. Gesamtüberleben nach FONG – Score

Seit der Publikation 1999 durch Fong et al. ist der Fong-Score als internationaler Prognose-Score für kolorektale Leberfiliae anerkannt [45]. Signifikante Prognose-Kriterien sind demnach Lymphknotenstatus des Primärtumors, Syn- bzw. Metachronität der Metastasierung, Lebermetastasengröße, Lebermetastasenanzahl und präoperativer CEA-Wert. In der vorliegenden Arbeit wurden der Fong-Score retrospektiv analog erhoben. Am häufigsten waren Fong-Scores von 1, 2 und 3 mit jeweils 8, 15 und 12 Patienten. Auf die Scores 0, 4 und 5 entfiel jeweils nur ein Patient. In der Arbeit von Fong et al. [45] waren Fong-Scores von 1, 2 und 3 ebenfalls am häufigsten gewesen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen pro Fong-Score Gruppe sind die Ergebnisse in Tabelle 54 eingeschränkt beurteilbar. Jedoch sind trotzdem Trends hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Fong-Score und den Jahresüberlebensraten erkennbar: Beispielsweise ist der Patient mit Fong-Score=0 bei der Nachuntersuchung nach 4 Jahren noch am Leben gewesen. Die Patienten mit Fong-Score von 1 und 2 sind nach 5 Jahren noch zu etwa 50 % am Leben. Fong et al. konnten in der Gruppe der Patienten mit Fong-Score von 1 und 2 ein 5-Jahresüberleben von 44 % und 40 % aufweisen [45]. Bei einem Fong-Score von 3 waren es dagegen nur mehr 20 %. Im Vergleich dazu lagen die 12 Patienten der FIRE-Studie nach 4 Jahren bei 25 %. Das 5-Jahresüberleben wurde in dieser Gruppe noch nicht erreicht. Eine Besonderheit stellen die beiden Patienten mit einem Fong-Score von 4 und 5 dar: Beide waren nach 3 Jahren noch am Leben. Der Patient mit Fong-Score = 4 sogar noch nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit. Jedoch gibt es auch in der Arbeit bei Fong et al. Langzeitüberlebende unter den Patienten mit Fong-Scores von 4 und 5. Die Überlebensraten der Fong-Arbeit liegen nach 3 Jahren bei 38 % (Fong-Score = 4) und 27 % (Fong-Score = 5) sowie nach 5 Jahren bei nur mehr 25 % (Fong-Score = 4) und 14 % (Fong-Score = 5).

Um die Daten der FIRE-Studie noch deutlicher zu illustrieren, wurden aus den 6 verschiedenen Fong-Scores zwei Gruppen gebildet: Fong-Scores von 0 bis 2 (n=24) und von 3 bis 5 (n=14). In der Gruppe mit Fong-Score 3 bis 5 wurde ein medianes Gesamtüberleben von 39.8 Monaten erreicht. In der

Gruppe mit Fong-Score 0 bis 2 kann dagegen ein medianes Gesamtüberleben aufgrund zu weniger Todesfälle noch nicht berechnet werden. Von 24 Patienten in der Gruppe waren zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung noch 14 Patienten am Leben. Der Unterschied ist deshalb nicht statistisch signifikant mit $p=0.089$. Die hierzu erstellte Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 21) verdeutlicht jedoch den großen Unterschied der Überlebenszeiten zwischen den beiden Gruppen. Ein Fong Score von < 3 kann daher ein deutlich längeres Gesamtüberleben für Patienten mit kolorektalen Leberfiliae, die eine potentiell kurative Metastasenresektion erhalten, bedeuten. Die S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom empfiehlt aus diesem Grund bei einem Fong-Score von > 2 die Durchführung einer PET(-CT) Untersuchung. Diese könnte bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zur Identifikation von extrahepatischen Manifestationen oder nicht resektablen Läsionen und damit zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führen [142].

4.4.7.2. Gesamtüberleben nach Anzahl der Therapiezyklen

Wie bereits erwähnt, betrug die mediane Zyklenanzahl, welche die Patienten bis zum Zeitpunkt der Operation absolviert hatten, 3 Zyklen im FUFIRI- und 2 Zyklen im mIROX-Arm. Nachdem allerdings die Spannweite zwischen 1 und 7 Zyklen variierte, wurden die Patienten unter der Annahme, dass über die Zyklenanzahl möglicherweise eine zusätzliche Selektion zwischen gut ansprechenden und weniger gut ansprechenden Patienten stattfindet, in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit insgesamt 2 oder weniger Zyklen präoperativ und Patienten mit mehr als 2 präoperativen Chemotherapiezyklen. Unter den 38 Patienten befanden sich 17 Patienten mit 2 oder weniger und 21 Patienten mit mehr als 2 Chemotherapiezyklen (Tabelle 59). Im Vergleich hierzu benötigten Patienten einer vergleichbar kleinen Fallzahl von $n=40$ in einer Arbeit von Barone et al. median 8 Zyklen FOLFIRI-Therapie bis zur Operation [15]. Die Spannweite betrug dabei 6 bis 12 Zyklen. Jedoch waren die Patienten im Unterschied zu den Patienten der FIRE-Studie primär irresektabel eingestuft worden.

Hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens konnten Patienten, welche 2 oder weniger Chemotherapiezyklen benötigten, mit 49.0 Monaten ein um fast 10 Monate längeres Gesamtüberleben erreichen als Patienten mit mehr als 2 präoperativen Chemotherapiezyklen. Diese Patienten hatten ein medianes Gesamtüberleben von 39.8 Monaten (Tabelle 60). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0.299$). Jedoch zeigt die Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 22) bereits ab dem ersten Jahr ein deutlich überlegenes medianes Gesamtüberleben der Patienten mit 2 oder weniger Chemotherapiezyklen. Bei höherer Fallzahl könnte diese Kurve möglicherweise noch deutlicher ausfallen und statistische Signifikanz erreichen.

Auch in anderer Darstellung, den 1- bis 5-Jahresüberlebensraten (Tabelle 61) zeigt sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bereits ab dem ersten Jahr der Nachbeobachtung sind die Jahresüberlebensraten der Patienten mit 2 oder weniger Chemotherapiezyklen denen mit mehr als 2 Zyklen überlegen. Im vierten Jahr der Nachbeobachtungszeit liegt das 4-Jahresüberleben der Patienten mit 2 oder weniger Zyklen rund 10 % über dem der Patienten mit mehr als 2 Zyklen. Das 5-Jahresüberleben konnte für die Gruppe mit mehr als 2 Zyklen noch nicht berechnet werden. Dieser Zusammenhang zwischen der Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen und dem Gesamtüberleben ist in der bislang publizierten Literatur nicht untersucht worden. Einschränkend muss dazu erwähnt werden, dass die Resektabilität der Lebermetastasen in der FIRE-Studie weder ein Ein- noch ein Ausschlusskriterium darstellten [138]. Adam et al. konnten jedoch zeigen, dass das

Langzeitüberleben von Patienten mit sekundärer Lebermetastasenresektion nach Chemotherapie gleich dem von Patienten mit primärer Lebermetastasenresektion ist [2]. Bei 95 Patienten mit initial irresektablen Lebermetastasen konnte nach Chemotherapie eine sekundäre Resektion erreicht werden. Das 5-Jahresüberleben lag bei 34 %. Im Vergleich dazu lag das 5-Jahresüberleben bei insgesamt 425 primär resektablen Patienten ebenfalls bei 34 % [2].

Zusammenfassend scheint die Anzahl der Chemotherapiezyklen, die benötigt werden, um eine chirurgische Lebermetastasenresektion zu ermöglichen, einen prädiktiven Faktor für das Gesamtüberleben darzustellen. Je besser das Ansprechen auf die Chemotherapie, desto weniger Zyklen werden benötigt und desto schneller können die Lebermetastasen reseziert werden. Ob das verlängerte Gesamtüberleben mit geringerer Toxizität durch geringere Mengen an Zytostatika zusammenhängt, ist unklar. Die Möglichkeit, dass im Rahmen der FIRE-Studie auch primär resektable Patienten eingeschlossen und einer Lebermetastasenresektion zugeführt wurden, scheint in Kenntnis der Ergebnisse von Adam et al. keine Rolle bei der kritischen Bewertung der Gesamtüberlebensraten der Subgruppe zu spielen [2]. Wahrscheinlicher scheint jedoch der Zusammenhang mit einem besseren Ansprechen bereits auf die ersten Zyklen aufgrund einer möglicherweise günstigeren Tumorbiologie. Dies könnte nach Auswertung aktuell rekrutierender Studien mit translationalen Ansätzen in den kommenden Jahren eventuell zu neuen prädiktiven Faktoren führen.

4.5. Lokal ablativ Verfahren in der FIRE-Studie

Neben der chirurgischen Resektion existieren mehrere lokal interventionelle Verfahren zur Behandlung kolorektaler Leberfiliae: interstitielle Thermoablationsverfahren wie Radiofrequenzablation (RFA) und laserinduzierte Thermotherapie (LITT) sowie nuklearmedizinische Intervention wie die selektive interne Radio Therapie (SIRT).

Im Rahmen der FIRE-Studie erhielten insgesamt 8 Patienten eine lokal ablativ Behandlung mit RFA bzw. LITT. Davon waren 3 Patienten in den FUFIRI- und 5 Patienten in den mIROX-Arm eingeschlossen worden. Die Durchführung eines lokal ablativ Verfahrens wurde im Prüfprotokoll der FIRE-Studie nicht explizit erwähnt. Patienten nach Behandlung mit einem lokal ablativ Verfahren wurden nicht von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Dokumentation erfolgte analog einer chirurgischen Lebermetastasenresektion.

Der Vergleich der Patientencharakteristika der beiden Therapiearme ist aufgrund der geringen Fallzahl eingeschränkt zu beurteilen (Tabelle 62). Dabei konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika gefunden werden.

Analog der Patienten mit chirurgischer Lebermetastasenresektion wurden Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Randomisation und vor Intervention mittels CT oder Sonographie ausgemessen. Sowohl hinsichtlich des Längen- als auch des Breitendurchmessers kam es unter der Chemotherapie im Rahmen der FIRE-Studie zu einer signifikanten Größenreduktion der Lebermetastasen bei den 8 Patienten ($p=0.012$) (Tabelle 63). Auch die Oberfläche der größten Metastase und die Gesamtoberfläche aller hepatischen Filiae konnten statistisch signifikant verkleinert werden ($p=0.012$). Ebenfalls reduzierte sich die mediane Anzahl der Lebermetastasen von 2.5 auf 1.0, was mit $p=0.131$ jedoch statistisch nicht signifikant ist. Technisch möglich sind derzeit Interventionen bei Metastasen mit einem Durchmesser von 50 mm [109]. Mehrfache Repositionen der Ablationssonden sind hierzu nötig. Das bedeutet, dass durch die systemische Therapie Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisation nicht therapierbar waren, in einen technisch intervenierbaren Zustand gebracht worden waren. Die Daten der Subgruppe können daher ebenfalls die Effektivität einer systemischen Chemotherapie hinsichtlich der Größenreduktion hepatischer Filiae zeigen und bestätigen damit die Ergebnisse der insgesamt 38 Patienten mit chirurgischer Resektion (Abschnitt 4.4.6).

Hinsichtlich der Überlebenszeiten konnte bei den mit lokal ablativ Verfahren behandelten Patienten ($n=8$) ein medianes **progressionsfreies Überleben (PFS)** und eine mediane **Zeit bis zur Progression (TTP)** von je 9.5 Monaten, eine mediane **Remissionsdauer (RD)** von 3.0 Monaten und ein medianes **Gesamtüberleben (OS)** von 26.4 Monaten erreicht werden. Ein Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen wurde zwar berechnet, ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen ($n=3$ vs. $n=5$) nicht aussagekräftig. In der aktuell publizierten Literatur zu Studien mit RFA therapierten Patienten beim metastasierten kolorektalen Karzinom wird meist nur das mediane Gesamtüberleben (OS) angegeben. Sowohl PFS als auch TTP und RD können daher nicht mit anderen Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung verglichen werden.

Eine lokal ablativ Behandlung konnte, wenn auch aufgrund der geringen Fallzahl eingeschränkt beurteilbar, bei den insgesamt 8 Patienten das mediane Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur gesamten FIRE-Studie um rund 5 bzw. 8 Monate verlängern (26.4 Monate vs. 21.8 bzw. 18.9 Monate). Abdalla et al. konnten dies in einer Studie bei 358 Patienten mit irresektablen Lebermetastasen ebenfalls zeigen: Patienten nach laparoskopischer RFA hatten ein signifikant

längeres medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die mit alleiniger Chemotherapie behandelt wurden [1].

In einer Arbeit von Amersi et al. konnte mit einer RFA bei 74 Patienten mit irresektablen hepatischen Filiae eines kolorektalen Karzinoms ein vergleichbar langes medianes Gesamtüberleben von 29.7 Monaten erreicht werden [9]. Jedoch muss einschränkend erwähnt werden, dass bei fast 80 % der Patienten der Studie eine RFA zusammen mit einer chirurgischen Resektion kombiniert wurde.

In einer 2006 publizierten Arbeit von Machi et al. konnte bei insgesamt 100 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ein medianes Gesamtüberleben von 28 Monaten erreicht werden [90]. Interessanterweise hatten in dieser Arbeit Patienten mit „First-Line-RFA“ mit 48 Monaten ein signifikant längeres Überleben als Patienten mit einer RFA im Anschluss an eine systemische Chemotherapie (22 Monate). Die Autoren der Studie sehen im frühzeitigen Einsatz von RFA bei ausgewählten Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber First-Line-Chemotherapie.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der kleinen Subgruppe der mit RFA therapierten FIRE Studienpatienten bemerkenswert. Patienten mit initial für eine RFA zu ausgedehnten Lebermetastasen waren durch die Chemotherapie in einen technisch intervenierbaren Zustand gebracht worden. Hierdurch konnte im Vergleich zum gesamten Studienkollektiv eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden. Dennoch wird der Stellenwert der RFA beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom kontrovers diskutiert. Aus Sicht der Autoren der S-3 Leitlinie zum kolorektalen Karzinom ist der Nutzen bezogen auf das Überleben nicht erwiesen [142]. Daher sollten lokoregionäre Therapieverfahren wie RFA, LITT und SIRT derzeit nur innerhalb von Studien eingesetzt werden.

4.6. Vergleich zwischen chirurgischer Resektion und lokal ablativen Therapieverfahren

In der vorliegenden Arbeit wurden auch die Ergebnisse der Patienten mit chirurgischer Lebermetastasenresektion mit den Resultaten lokal ablativer Verfahren post-hoc verglichen. Hinsichtlich der Patientencharakteristika war eine signifikant höhere mediane Zyklenzahl bei Patienten mit RFA aufgefallen ($p < 0.001$) (siehe Tabelle 65). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass durch eine längere Chemotherapiedauer versucht worden war, eine chirurgische Resektabilität zu erreichen. Nachdem dies nicht in allen Fällen gelang, wurde den Patienten möglicherweise eine lokal ablative Therapieoption zur lokalen Tumorkontrolle angeboten. Dies könnte auch den längeren Zeitraum zwischen Randomisation und Intervention bei den RFA-Patienten erklären (Tabelle 65).

Die Empfehlung der Interessengemeinschaft Radiofrequenzablation (IGRA) sieht nur eine progrediente extrahepatische Metastasierung als klare Kontraindikation für eine RFA [109]. Bei den RFA Patienten waren prä-interventionell keine extrahepatischen Manifestationen nachweisbar. Im Gegensatz dazu wurden bei 7 von 38 chirurgisch therapierten Patienten extrahepatische Metastasen dokumentiert. Das Vorgehen bei extrahepatischen Tumormanifestationen ist, wie bereits erwähnt, umstritten und wurde bei den Patienten der FIRE-Studie nicht einheitlich gehandhabt. An dieser Stelle darf auf die ausführliche Diskussion zu extrahepatischen Manifestationen und Lebermetastasenresektion im Abschnitt 4.4.5 verwiesen werden.

Hinsichtlich der weiteren Baseline-Charakteristika gab es keine signifikanten Unterschiede. Sowohl Alter als auch Primärtumor, T-Stadium, Nodalstatus, CEA-Wert, Metastasierungsdynamik und Karnofsky Performance Status waren in beiden Gruppen vergleichbar gewesen. Insbesondere der

mediane KPS von 100 in der Gruppe der RFA Patienten überraschte, da man annahm, dass vermehrt Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand aufgrund des geringeren Risikos des Eingriffs eventuell eine RFA angeboten worden war. Hierzu gibt es jedoch keine vergleichbaren Daten in der aktuellen Literatur. Es sind weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen nötig, um Vergleiche mit höherer Validität zu ziehen und um solche Effekte sicher festzustellen.

Beim Vergleich der beiden Verfahren wurden die Größenveränderungen der Lebermetastasen unter Chemotherapie ebenfalls berücksichtigt (Tabelle 66). Auffallend waren hier deutlich größere Metastasendurchmesser (Länge und Breite) der Patienten mit RFA. So waren die Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Randomisation im Median 60 mm lang und Median 46 mm breit. Wie bereits erwähnt, konnten Patienten, welche zum Zeitpunkt der Randomisation nicht lokal ablativ therapierbar waren, durch die systemische Therapie im Rahmen der FIRE-Studie in einen technisch intervenierbaren Zustand gebracht werden.

Die Größenreduktion (Länge und Breite) der Lebermetastasen unter Chemotherapie lag in beiden Subgruppen zwischen 30 und 45 %. Die Oberfläche der größten ausgemessenen Metastase reduzierte sich bei den RFA und chirurgisch resezierten Patienten unter Therapie um rund 60 %. Betrachtet man dagegen die Größenreduktionen der Gesamtoberfläche in Prozentangaben, so fällt eine deutlich höhere Größenreduktion bei den Patienten mit RFA (bis 80 %) im Vergleich zu den chirurgisch resezierten Patienten (57 %) auf. Dies könnte zum einen an der kleinen Fallzahl von n=8 der RFA-Patienten liegen. Außerdem könnten durch diese retrospektive Untersuchung Patienten mit besonders gutem Ansprechen selektioniert worden sein. Zum anderen gelten multifokale Lebermetastasen nicht als Kontraindikation für eine RFA. Für eine chirurgische Intervention gilt dagegen mehr als eine Manifestation bereits als prognostisch ungünstig [45]. So kann die höhere Größenreduktion der Gesamtoberfläche über einen multifokalen hepatischen Befall bei den Patienten mit RFA erklärt werden. Passend hierzu waren auch bei den RFA-Patienten median 2.5 Metastasen nachweisbar. Bei den chirurgisch resezierten Patienten waren es median nur 2.0 hepatische Filiae.

Hinsichtlich der Gesamtüberlebensraten (OS) haben Patienten mit chirurgisch resezierten kolorektalen Lebermetastasen mit median 45.8 Monaten ein signifikant längeres OS als Patienten nach RFA mit 26.4 Monaten ($p < 0.001$) (Tabelle 67). Wenn auch aufgrund der kleinen Fallzahl in der Subgruppe der RFA Patienten (n=8) eingeschränkt beurteilbar, bestätigt dies die aktuell publizierten Daten zum Vergleich dieser Patientensubgruppen. Abdalla et al. überprüften in einer Studie am MD Anderson Cancer Center in Houston/Texas bei insgesamt 418 Patienten den Stellenwert von RFA, chirurgischer Resektion, der Kombination OP + RFA und alleiniger Chemotherapie [1]. Patienten nach Lebermetastasenresektion hatten eine signifikant geringere Gesamt-Rezidivrate (52 % vs. 84 %), eine signifikant geringere Lebermetastasen-Rezidivrate (11 % vs. 44 %) und ein signifikant höheres 4-Jahresüberleben (65 % vs. 22 %) [1]. Patienten mit einer Kombination von Resektion und RFA lagen hinsichtlich Gesamt-Rezidivrate (64 %) und 4-Jahresüberleben (36 %) zwischen den beiden Gruppen. Ob die Patienten im Rahmen der Studie eine systemische Chemotherapie erhalten haben, ist dabei allerdings nicht bekannt.

In einer Arbeit von Park et al. wurde das Gesamtüberleben von 59 Patienten mit Lebermetastasenresektion vs. 30 Patienten mit RFA untersucht [106]. Alle 89 Patienten hatten metachrone kolorektale Leberfiliae und waren hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vergleichbar. Patienten mit chirurgischer Resektion hatten ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko, ein signifikant

längeres rezidivfreies Überleben und ein signifikant längeres Gesamtüberleben. In einer Subgruppe von Patienten mit Lebermetastasen < 3 cm wurde ein medianes Gesamtüberleben von 35 Monaten (RFA) vs. 56 Monaten (Resektion) erreicht.

Stang et al. überprüften in einer Übersichtsarbeit 13 klinische Studien und 8 nicht-randomisierte Arbeiten auf den Stellenwert der RFA beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom [149]. Auch hier zeigte sich ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben von Patienten mit Lebermetastasenresektion im Vergleich zu RFA. Jedoch scheinen Patienten mit RFA im Vergleich zu Patienten mit alleiniger systemischer Chemotherapie einen Vorteil hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens von 5 bis zu 30 Monaten und um 10 bis 15 % höhere 5-Jahresüberlebensraten zu haben.

Interimsergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie von Ruers et al. können ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben bei Patienten mit einer Kombination von systemischer Chemotherapie und RFA vs. alleiniger Chemotherapie zeigen [130]. Insgesamt 119 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen wurden mit FOLFOX/FOLFOX + Bevacizumab behandelt. Zusätzlich wurden Patienten in eine RFA-Subgruppe randomisiert. Patienten mit systemischer Chemotherapie + RFA hatten ein medianes PFS von 16.8 Monate vs. 10.0 Monate in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie. Der primäre Endpunkt der Analyse, das mediane Gesamtüberleben, ist noch nicht erreicht worden.

Aktuell wird der Stellenwert der RFA beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom aufgrund der unsicheren Datenlage kontrovers diskutiert. Aus Sicht der Autoren der S-3 Leitlinie zum kolorektalen Karzinom ist der Nutzen bezogen auf das Überleben bislang nicht erwiesen [142]. Die Initiierung randomisierter Studien zur Überprüfung des Stellenwertes der RFA beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom wird von einigen Autoren gefordert [98, 109]. Erste Interimsergebnisse der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Studie konnten erstmals die Effektivität von RFA in Kombination mit systemischer Chemotherapie vs. alleiniger Chemotherapie in einer prospektiven Phase-II-Studie anhand eines signifikant verlängerten PFS zeigen [130]. Die Ergebnisse für den primären Endpunkt, das mediane Gesamtüberleben, stehen noch aus. Weitere Studien für bestimmte Subgruppen (z.B. Metastasengröße < 3cm) und den Vergleich von RFA vs. chirurgische Resektion sind in Planung [98, 99]. Jedoch wird dies von Autoren, welche die RFA Technik, insbesondere die perkutane, als nicht ausgereift sehen, kritisch kommentiert [31]. Daher sollten derzeit lokoregionäre Therapieverfahren wie RFA, LITT und SIRT ausschließlich innerhalb von Studien eingesetzt werden oder in spezialisierten Zentren als zusätzliche Therapie zur lokalen Tumorkontrolle oder bei Patienten mit Kontraindikationen für Abdominalchirurgie angeboten werden.

4.7. Zweitlinientherapie

Für rund 69 % der Patienten der FIRE-Studie liegen Informationen zur Zweitlinientherapie vor. Demnach erhielten im FUFIRI-Arm 70.2 % und im mIROX-Arm 68.0 % eine Zweitlinientherapie nach Krankheitsprogression unter der First-Line-Therapie (Tabelle 68). Dieser hohe Anteil an Patienten mit einer dokumentierten Zweitlinientherapie kann durch das Studiendesign der FIRE-Studie erklärt werden: Nach Krankheitsprogression unter First-Line-Therapie sah das Studiendesign einen sog. Crossover, d.h. Wechsel in den anderen Therapiearm vor. Dieser wurde bei 37.0 % der FIRE-Studienpatienten (38.7 % FUFIRI; 35.2 % mIROX, $p=0.501$) durchgeführt. Eine Zweitlinientherapie, welche nicht einem Crossover, sondern einer anderen Chemotherapie entsprach, folgte bei insgesamt 32.2 % der Patienten (31.5 % FUFIRI; 32.8 % mIROX, $p=0.842$; Tabelle 69).

Es ist mittlerweile vielfach belegt, dass der Anteil an durchgeführten Zweit- und Drittlinientherapien mit dem medianen Gesamtüberleben in Therapiestudien korreliert und demnach die Variabilität des medianen Gesamtüberlebens in randomisierten Studien zwischen 14 und über 22 Monaten mit bedingt [56, 57, 142]. Grothey et al. konnten 2004 in einer Analyse von 1991 Patienten zeigen, dass das mediane Gesamtüberleben durch den Einsatz von den drei zytotoxischen Substanzen 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin („all-three-drugs“) signifikant verlängert werden kann. Für Patienten die eine andere Second-Line-Therapie erhalten hatten, konnte dabei kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden [57]. Eine Aktualisierung der Daten von Grothey und Sargent konnte diesen Zusammenhang bei insgesamt 5768 Patienten aus 11 publizierten Phase III Studien wiederholen, wobei eine Mono- oder Kombinationschemotherapie in der Erstliniensituation keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben scheint. Der Einsatz von „all-three-drugs“ war signifikant mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert gewesen [56]. Interessant dabei ist allerdings, dass laut Analyse von Grothey und Sargent nur in 50 % bis 60 % eine Zweitlinientherapie auf eine unmittelbar vorangegangene Erstlinientherapie folgt. In der FIRE-Studie ist dieser Anteil, unter anderem durch das Studiendesign bedingt, mit insgesamt rund 70 % deutlich höher ausgefallen.

Analog zur Analyse von Grothey et al. konnte der Anteil der FIRE-Studienpatienten, welche während der Erst- und Zweitlinientherapie mit allen 3 zytotoxischen Substanzen (5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin) behandelt wurden, ebenfalls ermittelt werden (siehe Tabelle 70). Patienten, welche eine Zweitlinientherapie nach Crossover erhielten, hatten demnach sowohl 5-FU als auch Irinotecan und Oxaliplatin als Erst- oder Zweitlinientherapie erhalten. Bei den Patienten mit anderen Zweitlinientherapieschemata wurden nur zum Teil alle 3 zytotoxischen Substanzen verwendet. Insgesamt liegt der Anteil innerhalb der FIRE-Studie mit Patienten, welche alle 3 zytotoxischen Substanzen erhalten hatten, bei 54.1 % (52.5 % FUFIRI; 55.6 % mIROX, $p=0.599$; Tabelle 70). Diese Raten sind vergleichbar mit anderen publizierten Phase III Studien, welche ein medianes Gesamtüberleben im Bereich von 18 bis 21 Monaten erreichen konnten:

Köhne et al. konnten bei 214 Patienten mit FUFIRI-Therapie und einem Anteil an Patienten mit allen 3 zytotoxischen Substanzen von 54 % ein medianes Gesamtüberleben von 20.1 Monaten erreichen [57, 78].

Im Vergleich hierzu lag der Anteil an Patienten mit „all-three-drugs“ bei Douillard et al., in deren Arbeit 198 Patienten mit FOLFIRI-Therapie behandelt wurden, lediglich bei 15.7 %. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 17.4 Monaten [36].

Demgegenüber lag die Rate an Patienten mit „all-three-drugs“ bei Tournigand et al. in einer Studie mit 109 Patienten und FOLFIRI-Protokoll bei 74 %. Der gesamte Anteil an Zweitlinientherapie lag bei über 80 %. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 21.5 Monaten [57, 156].

Insgesamt scheint ein hoher Anteil an Patienten mit Zweitlinientherapie nach Versagen der Erstlinientherapie und darunter eine hohe Rate an Patienten, die neben 5-FU auch Irinotecan und Oxaliplatin erhalten haben mit einem verbesserten medianen Gesamtüberleben zu korrelieren. In Bezug auf die FIRE-Studie haben sowohl die hohe Rate an dokumentierten Zweitlinientherapien, als auch der hohe Anteil an Patienten, welche mit allen drei zytotoxischen Substanzen behandelt wurden einen Einfluss auf das lange mediane Gesamtüberleben in der FIRE-Studie.

Der Stellenwert von Irinotecan und Oxaliplatin in der Kombination (IROX) als Zweitlinientherapie nach 5-FU Vortherapie ist in einer prospektiven, randomisierten multizentrischen Phase III Studie untersucht worden. Haller et al. untersuchten insgesamt 617 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche nach 5-FU/LV oder Capecitabin First-Line-Therapie progredient waren [61]. Sowohl hinsichtlich der Ansprechrate (22 % vs. 7 %, $p < 0.0001$), des medianen Gesamtüberlebens (13.4 vs. 11.1 Monate, $p = 0.0072$) als auch der medianen Zeit bis zur Progression (5.3 vs. 2.8 Monate, $p < 0.0001$) und der Verbesserung tumorinduzierter Symptome (32 % vs. 19 %, $p = 0.0072$) war eine Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (IROX) einer Monotherapie mit Irinotecan signifikant überlegen.

Zusammenfassend sind sowohl die Raten durchgeführter Zweitlinientherapien als auch der Anteil an Patienten, welche sowohl 5-FU/LV als auch Irinotecan und Oxaliplatin erhalten haben, in der FIRE-Studie vergleichsweise hoch gewesen. Sowohl das Crossover-Design als auch die Zulassung von Oxaliplatin zur Second-Line Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom in den USA im Jahr 2002, also während der Rekrutierungsphase der FIRE-Studie, dürften dies begünstigt haben. Durch eine 2008 im *Journal of Clinical Oncology* publizierte Arbeit von Haller et al. ist zudem bekannt, dass das IROX-Chemotherapieprotokoll auch in der Zweitlinientherapie nach 5-FU Vortherapie effektiv und einer Monotherapie mit Irinotecan überlegen ist [61].

Aktuell werden neben dem von Grothey et al. geforderten Einsatz von 5-FU/LV, Irinotecan und Oxaliplatin auch der Einsatz der monoklonalen Antikörper Bevacizumab und Cetuximab während der First- und Second-Line-Therapie von vielen Autoren postuliert [60, 153]. Jedoch haben auch bislang wenig etablierte Chemotherapieschemata wie IROX in der Zweitlinientherapie, insbesondere nach Monotherapie mit 5-FU/LV, einen festen Stellenwert erhalten [58, 60, 61]. Nachdem in der Zweit- und Drittlinientherapie auch chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung sind, werden zunehmend auch Konzepte mit Chemotherapiepause, Erhaltungstherapien oder sog. „Stop-and-Go“ Strategien in Zukunft eine wichtige Rolle spielen [26, 110, 157].

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Effektivität einer modifizierten Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (mIROX) versus Kombination von 5-FU, Folinsäure und Irinotecan (FUFIRI) in der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. Neben der Effektivitätsanalyse mit dem Hauptzielkriterium des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) und den Nebenzielkriterien medianes Gesamtüberleben (OS), mediane Zeit bis zur Progression (TTP) und der medianen Remissionsdauer (RD) war auch die Toxizitätsanalyse mit der Evaluation der unerwünschten Ereignisse unter Therapie und der Differenzierung zwischen therapieassoziierten und krankheitsassoziierten Früh Todesfällen wissenschaftliches Ziel der Arbeit. Sowohl für die 60-Tagesmortalität als auch für das PFS und das OS wurden prognostische Faktoren evaluiert. Die Rate an sekundären Lebermetastasenresektionen und das Gesamtüberleben von Patienten mit chirurgischer Lebermetastasenresektion bei hepatischer Metastasierung waren in der vorliegenden Arbeit von besonderem wissenschaftlichem Interesse, da in dieser Subgruppe ein potentiell kurativer Behandlungsansatz verfolgt werden kann. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden zusätzlich denen der Patienten mit Radiofrequenzablation von Lebermetastasen gegenübergestellt.

Von Januar 2000 bis Oktober 2004 wurden insgesamt 479 Patienten in die multizentrische Phase III Studie randomisiert. Im FUFIRI-Arm (n=238) erhielten die Patienten 5-FU 2000 mg/m², Folinsäure 500 mg/m² und Irinotecan 80 mg/m² einmal wöchentlich während eines Therapiezyklus von sechs Wochen. Im mIROX-Arm (n= 241) wurden Irinotecan 80 mg/m² einmal wöchentlich und Oxaliplatin 85 mg/m² alle zwei Wochen (d1, 15, 29) über sechs Wochen pro Zyklus appliziert.

Die beiden Therapiearme sind hinsichtlich der bei Randomisation erhobenen klinischen, laborchemischen und tumorbiologischen Charakteristika vergleichbar. Unter mIROX-Therapie traten hämatologische Toxizitäten wie Leukozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie mit CTC Grad I bis IV häufiger auf als unter FUFIRI-Therapie. Neutropenisches Fieber war allerdings mit rund 5 % in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig dokumentiert. Unter den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen gastrointestinale Toxizitäten insgesamt führend gewesen. Übelkeit und Erbrechen waren hier die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, jedoch ohne signifikante Häufigkeit in einem der beiden Therapiearme. Die charakteristischerweise unter Irinotecan-Therapie auftretenden verzögerten Diarrhoen traten unter mIROX-Therapie mit CTC Grad III und IV signifikant häufiger auf als unter FUFIRI-Therapie (29.9 % vs. 18.9; p=0.007). Neurologische Toxizitäten mit CTC Grad III und IV wurden interessanterweise insgesamt selten dokumentiert und betrafen nur 2.1 % der Patienten im mIROX-Arm. In allen derzeit publizierten Studien mit einer Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin waren deutlich höhere Raten mit 5 – 7 % berichtet worden. Zum Vergleich werden in publizierten Arbeiten mit FOLFOX-Protokoll sogar Grad III und IV Neurotoxizitätsraten von 18 bis 34 % angegeben. Unter FUFIRI-Therapie waren in der vorliegenden Studie erwartungsgemäß keine schweren neurologischen Toxizitäten gemeldet worden.

Die 60-Tagesmortalitätsrate der FIRE Studie beträgt insgesamt rund 5 % und liegt damit im Bereich aktuell publizierter Phase III Studien. In über 70 % der Fälle waren die Todesursachen mit der Grunderkrankung assoziiert. Nur 7 der 24 Früh Todesfälle (entsprechend 30 %) waren therapieassoziiert, häufig in Folge von septischen Komplikationen bei gastrointestinalen Störungen. Als unabhängige prognostische Faktoren für ein Versterben innerhalb von 60 Tagen nach Randomisation wurden erhöhte LDH- und Leukozytenwerte identifiziert. Ein niedriger Karnofsky

Performance Status scheint ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein frühes Versterben unter Therapie verbunden zu sein, verfehlte jedoch das statistische Signifikanzniveau knapp mit $p=0.057$.

Ein Ansprechen (CR + PR) auf die Erstlinientherapie konnte in beiden Therapiearmen bei rund 41 % der Patienten erreicht werden. Diese Rate liegt im Bereich aktuell publizierter Phase-III-Studien mit vergleichbaren Chemotherapieprotokollen und Zugabe von monoklonalen Antikörpern. Zusätzlich konnte eine stabile Erkrankung (SD) unter FUFIRI-Therapie signifikant häufiger erreicht werden als unter mIROX-Therapie (40 % vs. 27 %, $p=0.004$). Eine Kontrolle der Erkrankung (CR + PR + SD) wurde somit im FUFIRI-Arm bei 80 % und im mIROX-Arm bei 67 % der Patienten erreicht. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.001$).

Im FUFIRI-Arm lag das progressionsfreie Überleben (PFS) bei 8.2 versus 7.2 Monaten im mIROX-Arm. Zum Vergleich liegt in aktuell publizierten randomisierten Phase III Studien mit Kombinationschemotherapie und einem monoklonalen Antikörper, wie Bevacizumab oder Cetuximab, das PFS derzeit bei 8 bis 10 Monaten.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) beträgt 21.8 Monate im FUFIRI-Arm und 18.9 Monate im mIROX-Arm ($p=0.473$). Erstmals konnte somit mit einer Kombination von 5-FU/FLV und Irinotecan ohne die Zugabe eines monoklonalen Antikörpers in einer Phase-III-Studie ein medianes OS von mehr als 21 Monaten erreicht werden. Auch im Studienarm mit mIROX-Therapie konnte mit 18.9 Monaten ein längeres OS als in den Vergleichsstudien von Scheinhauer et al. und Goldberg et al. erzielt werden.

Die Zeit bis zur Progression (TTP) liegt sowohl im FUFIRI- als auch im mIROX-Arm im Bereich von etwa 8 Monaten und ist damit den bislang publizierten Phase-III-Studien mit vergleichbaren Therapieprotokollen mindestens gleichwertig.

Für das PFS konnten erhöhte CEA- sowie erhöhte LDH-Werte als negative unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden. Für das OS konnte die multivariate Regressionsanalyse ebenfalls erhöhte Werte an CEA und LDH, erhöhte Leukozyten- sowie erniedrigte Hämoglobin-Werte als unabhängige negative Prognosefaktoren zeigen.

In der FIRE-Studie konnte eine sekundäre Lebermetastasen-Resektionsrate von rund 8 % erreicht werden. Von den 38 operierten Patienten konnten 29 (75%) R0-reseziert werden. Die Resektionsrate liegt dabei im Vergleich zu publizierten Phase-III-Studien mit nicht-selektioniertem Patientengut im oberen Bereich. Bezogen auf ausschließlich hepatisch metastasierte Patienten ($n=248$) konnte bei rund 20 % im FUFIRI- und rund 11 % im mIROX-Arm eine chirurgische Resektion hepatischer Filiae erfolgen. Die höhere Resektionsrate scheint mit einer, analog zur Gesamtstudie, signifikant höheren Krankheitskontrolle (CR+PR+SD) unter FUFIRI-Therapie zusammenzuhängen (86.8 % vs. 67.2 %; $p<0.001$). Das reine Ansprechen auf die Therapie (CR+PR) war in beiden Therapiearmen jedoch mit 46.5 % bzw. 44.8 % vergleichbar gewesen.

Durch 3 Zyklen Chemotherapie (Median) konnte eine Größenreduktion um 33 % und damit in vielen Fällen eine Resektabilität der Lebermetastasen erreicht werden. Hinsichtlich der Überlebenszeiten erreichte die Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasenresektion ein medianes PFS von 19.3 Monaten (FUFIRI) versus 25.3 Monate (mIROX) und ein medianes OS von 45.8 Monaten (FUFIRI) versus 48.9 Monaten (mIROX). Die Zeiten liegen im Bereich aktuell publizierter Arbeiten mit nicht-selektioniertem Patientengut. Im Vergleich zum PFS und OS der gesamten FIRE-Studie konnte durch

die Lebermetastasenresektion mehr als eine Verdoppelung der Überlebenszeiten beobachtet werden.

Der beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom international etablierte Fong-Score hatte auch in der Subgruppe der FIRE-Studie eine prognostische Aussagekraft: Ein niedriger Fong-Score von 0 bis 2 korrelierte dabei mit einem deutlich längeren Gesamtüberleben als Fong-Scores von 3 und mehr. Auch die Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen zeigte einen prognostischen Wert: Patienten mit 2 oder weniger präoperativen Zyklen hatten ein fast 10 Monate längeres medianes OS als Patienten mit mehr als 2 Zyklen.

Lokal ablative Verfahren zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen, wie z.B. die Radiofrequenzablation (RFA), kamen bei insgesamt 8 Patienten zum Einsatz. Im Vergleich zum Gesamtüberleben der FIRE-Studie konnte mit einem medianen OS von 26.4 Monaten ein rund 6 Monate längeres medianes OS erreicht werden. Dagegen konnten die insgesamt 38 chirurgisch resezierten Patienten ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben erreichen als Patienten mit Radiofrequenzablation (45.8 vs. 26.4; $p < 0.001$).

Eine Zweitlinientherapie wurde bei 69.1 % der Patienten der FIRE-Studie durchgeführt. Bei 37.0 % der Patienten wurde dabei ein Crossover vollzogen und bei den verbleibenden 32.2 % wurde eine frei gewählte Zweitlinientherapie eingesetzt. Wie von Grothey et al. und anderen Autoren gefordert, wurden insgesamt bei 54.1 % der FIRE-Studienpatienten im Lauf der Erst- und Zweitlinientherapie alle drei zytotoxischen Substanzen (5-FU/LV, Irinotecan und Oxaliplatin) eingesetzt. Diese Raten sind vergleichbar mit aktuell publizierten Phase III Studien.

Die FIRE-Studie konnte keine Überlegenheit des mIROX-Protokolls gegenüber dem FUFIRI-Protokoll zeigen. Hinsichtlich der primären und sekundären Studienendpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und medianes Gesamtüberleben (OS) waren die Ergebnisse vergleichbar ausgefallen, bei einer insgesamt höheren Toxizität des mIROX-Protokolls. Im FUFIRI-Arm konnte dabei erstmals ein medianes Gesamtüberleben (OS) von mehr als 21 Monaten in einer Therapieoptimierungsstudie mit einer Kombination von 5-FU/Folinsäure und Irinotecan ohne Zugabe eines monoklonalen Antikörpers erreicht werden. Ebenso konnte durch Ansprechraten von rund 41 % in beiden Therapiearmen bei etwa 8 % eine sekundäre Lebermetastasenresektion in kurativer Absicht erfolgen. Das mediane Gesamtüberleben dieser Subgruppe lag bei über 45 Monaten. Eine hohe Rate an dokumentierter Zweitlinientherapie mit einem ebenso hohen Anteil an Patienten, die sowohl 5-FU/LV als auch Irinotecan und Oxaliplatin in der Erst- und Zweitliniensituation erhalten hatten, könnte für das lange mediane Gesamtüberleben mitverantwortlich sein.

In der Ära monoklonaler Antikörper zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms wie Bevacizumab und Cetuximab bilden die klassischen zytotoxischen Substanzen 5-FU/LV, Irinotecan und Oxaliplatin das Rückgrat der modernen Tumorthherapie. Die Optimierung und Evaluation dieser klassischen Chemotherapieprotokolle hinsichtlich Effektivität und Toxizität ist daher von besonderer Bedeutung. Durch die neuen Kombinationspartner Bevacizumab und Cetuximab wird die Rate der Patienten mit sekundärer Lebermetastasenresektion in Zukunft weiter gesteigert werden können. Um den Stellenwert der Radiofrequenzablation bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu klären und den optimalen Einsatzzeitpunkt sind prospektive Studien im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie und chirurgischer Metastasenresektion notwendig. Zusätzlich werden möglicherweise neue prognostische Marker potentielle Langzeitüberlebende bereits bei Diagnosestellung bzw. präoperativ identifizieren können.

Literaturverzeichnis

1. Abdalla, E.K., et al., *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases*. *Ann Surg*, 2004. **239**(6): p. 818-25; discussion 825-7.
2. Adam, R., *Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases*. *Ann Oncol*, 2003. **14 Suppl 2**: p. ii13-6.
3. Adam, R., *Colorectal cancer with synchronous liver metastases*. *Br J Surg*, 2007. **94**(2): p. 129-31.
4. Adam, R., *Developing strategies for liver metastases from colorectal cancer*. *Semin Oncol*, 2007. **34**(2 Suppl 1): p. S7-11.
5. Adam, R., et al., *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. *Ann Surg*, 2004. **240**(4): p. 644-57; discussion 657-8.
6. Adam, R., et al., *Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors*. *Ann Surg*, 2000. **232**(6): p. 777-85.
7. Adam, R., et al., *Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?* *J Clin Oncol*, 2008. **26**(10): p. 1635-41.
8. Aktories, K., et al., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 9. Auflage. 2005: Elsevier GmbH, München.
9. Amersi, F.F., et al., *Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors*. *Arch Surg*, 2006. **141**(6): p. 581-7; discussion 587-8.
10. Andre, T., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(23): p. 2343-51.
11. Ardalan, B., et al., *A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma*. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(4): p. 625-30.
12. Argyriou, A.A., et al., *A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage*. *Cancer Treat Rev*, 2008. **34**(4): p. 368-77.
13. Ashley, A.C., et al., *Updated efficacy and toxicity analysis of irinotecan and oxaliplatin (IROX) : intergroup trial N9741 in first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. *Cancer*, 2007. **110**(3): p. 670-7.
14. Bajetta, E., et al., *Efficacy of treatment with irinotecan and oxaliplatin combination in FU-resistant metastatic colorectal cancer patients*. *Oncology*, 2004. **66**(2): p. 132-7.
15. Barone, C., et al., *Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases*. *Br J Cancer*, 2007. **97**(8): p. 1035-9.
16. Bechstein, W.O. and M. Golling, *Standard surgical resection of colorectal liver metastases*. *Chirurg*, 2005. **76**(6): p. 543-51.
17. Becouarn, Y., et al., *Randomized multicenter phase II study comparing a combination of fluorouracil and folinic acid and alternating irinotecan and oxaliplatin with oxaliplatin and irinotecan in fluorouracil-pretreated metastatic colorectal cancer patients*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(22): p. 4195-201.
18. Becouarn, Y., et al., *A randomized phase II trial evaluating safety and efficacy of an experimental chemotherapy regimen (irinotecan + oxaliplatin, IRINOX) and two standard arms (LV5 FU2 + irinotecan or LV5 FU2 + oxaliplatin) in first-line metastatic colorectal cancer: a study of the Digestive Group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*. *Ann Oncol*, 2007. **18**(12): p. 2000-5.
19. Berchtold R., Bruch H.-P., and Trentz O., *Chirurgie 5.*, vollst. aktualisierte und überarb. Aufl. 2006, München: Elsevier, Urban & Fischer. XVI, 1280 S.
20. Blazer, D.G., 3rd, et al., *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(33): p. 5344-51.

21. Bleiberg, H. and E. Cvitkovic, *Characterisation and clinical management of CPT-11 (irinotecan)-induced adverse events: the European perspective*. Eur J Cancer, 1996. **32A Suppl 3**: p. S18-23.
22. Boeck, S., et al., *Importance of performance status for treatment outcome in advanced pancreatic cancer*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(2): p. 224-7.
23. Brindley, C.O. and F.L. Francis, *Serum lactic dehydrogenase and glutamic-oxaloacetic transaminase correlations with measurements of tumor masses during therapy*. Cancer Res, 1963. **23**: p. 112-7.
24. Bruckner, H.W. and B.T. Motwani, *Chemotherapy of advanced cancer of the colon and rectum*. Semin Oncol, 1991. **18**(5): p. 443-61.
25. Cassidy, J., et al., *Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 2006-12.
26. Chibaudel, B., et al., *Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study*. J Clin Oncol, 2009.
27. Chlebowski, R.T., et al., *Treatment of advanced colon cancer with 5-fluorouracil (NSC19893) versus cyclophosphamide (NSC26271) plus 5-fluorouracil: prognostic aspects of the differential white blood cell count*. Cancer, 1980. **45**(9): p. 2240-4.
28. Colucci, G., et al., *Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4866-75.
29. Cunningham, D. and B. Glimelius, *A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy. V301 Study Group*. Semin Oncol, 1999. **26**(1 Suppl 5): p. 6-12.
30. Cunningham, D., et al., *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer*. Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1413-8.
31. Curley, S.A., *Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial?* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 11-3.
32. Cvitkovic, E., et al., *Re: Irinotecan-related cholinergic syndrome induced by coadministration of oxaliplatin*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(13): p. 1016-7.
33. de Gramont, A., et al., *Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study*. J Clin Oncol, 1997. **15**(2): p. 808-15.
34. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 2938-47.
35. Delaunoy, T., et al., *Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741*. Cancer, 2004. **101**(10): p. 2170-6.
36. Douillard, J.Y., et al., *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. Lancet, 2000. **355**(9209): p. 1041-7.
37. Edler, L., et al., *Prognostic factors of advanced colorectal cancer patients*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1986. **22**(10): p. 1231-7.
38. Elias, D., et al., *During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma*. Br J Surg, 1999. **86**(6): p. 784-8.
39. Elias, D., et al., *Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol, 2004. **11**(3): p. 274-80.
40. Etienne, M.C., et al., *Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients*. J Clin Oncol, 1994. **12**(11): p. 2248-53.
41. Extra, J.M., et al., *Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin*. Semin Oncol, 1998. **25**(2 Suppl 5): p. 13-22.

42. Falcone, A., et al., *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest*. J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1670-6.
43. Folprecht, G., et al., *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates*. Ann Oncol, 2005. **16**(8): p. 1311-9.
44. Fong, Y., et al., *Liver resection for colorectal metastases*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 938-46.
45. Fong, Y., et al., *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg, 1999. **230**(3): p. 309-18; discussion 318-21.
46. Gamelin, L., et al., *Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(12 Pt 1): p. 4055-61.
47. *Gastrointestinale Tumoren*. 7. Aufl. ed. Manual / Tumorzentrum MÄ¼nchen an den Medizinischen FakultÄ¼ten der Ludwig-Maximilians-UniversitÄ¼t und der Technischen UniversitÄ¼t. 2006, M¼nchen: Sendler, Andreas; Zuckschwerdt Verlag. VIII, 276 S.
48. Giacchetti, S., et al., *Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery*. Ann Oncol, 1999. **10**(6): p. 663-9.
49. Goldberg, R.M., et al., *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(1): p. 23-30.
50. Goldberg, R.M., et al., *Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(25): p. 4085-91.
51. Goldwasser, F., et al., *Dose escalation of CPT-11 in combination with oxaliplatin using an every two weeks schedule: a phase I study in advanced gastrointestinal cancer patients*. Ann Oncol, 2000. **11**(11): p. 1463-70.
52. Goldwasser, F., et al., *CPT-11/Oxaliplatin (L-OHP) Combination Every Two Weeks: Final Results of a Phase I Study in Advanced Digestive Malignancies (Meeting abstract)*. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999. **19**(abstr A675).
53. Golling, M., et al., *Colorectal cancer liver metastases -- neoadjuvant concepts for preoperative down-sizing*. Zentralbl Chir, 2006. **131**(2): p. 140-7.
54. Grem, J.L., *Systemic treatment options in advanced colorectal cancer: perspectives on combination 5-fluorouracil plus leucovorin*. Semin Oncol, 1997. **24**(5 Suppl 18): p. S18-8-S18-18.
55. Grothey, A., *Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity*. Clin Colorectal Cancer, 2005. **5 Suppl 1**: p. S38-46.
56. Grothey, A. and D. Sargent, *Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line*. J Clin Oncol, 2005. **23**(36): p. 9441-2.
57. Grothey, A., et al., *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment*. J Clin Oncol, 2004. **22**(7): p. 1209-14.
58. Grothey, A. and D.J. Sargent, *New lessons from "old" chemotherapy in colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(28): p. 4532-4.
59. Fachinformation Fluorouracil-GRY. GRY-Pharma. Februar 2003
60. Guglielmi, A.P. and A.F. Sobrero, *Second-line therapy for advanced colorectal cancer*. Gastrointest Cancer Res, 2007. **1**(2): p. 57-63.
61. Haller, D.G., et al., *Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(28): p. 4544-50.

62. Harris, A.L., *Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(1): p. 38-47.
63. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2335-42.
64. Ike, H., et al., *Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer*. Br J Surg, 2002. **89**(9): p. 1164-8.
65. Iyer, L., et al., *Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism*. Clin Pharmacol Ther, 1999. **65**(5): p. 576-82.
66. Kalbfleisch, J.D. and R.L. Prentice, *The statistical analysis of failure time data*. Wiley series in probability and mathematical statistics. 1980, New York, NY: Wiley. XI, 321 S. : graph. Darst.
67. Karnofsky, D. and J. Burchenal, *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. Columbia University Press, New York, 1949: p. 199-205.
68. Kato, T., et al., *Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions*. Dis Colon Rectum, 2003. **46**(10 Suppl): p. S22-31.
69. Katopodis, O., et al., *Sixty-day all-cause mortality rates in patients treated for gastrointestinal cancers, in randomised trials, at the Royal Marsden Hospital*. Eur J Cancer, 2004. **40**(15): p. 2230-6.
70. Kemeny, N. and D.W. Braun, Jr., *Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count*. Am J Med, 1983. **74**(5): p. 786-94.
71. Kemeny, N., et al., *Phase I study of weekly oxaliplatin plus irinotecan in previously treated patients with metastatic colorectal cancer*. Ann Oncol, 2002. **13**(9): p. 1490-6.
72. Khatri, V.P., K.G. Chee, and N.J. Petrelli, *Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: Solutions and controversies*. Surg Oncol, 2007. **16**(1): p. 71-83.
73. Khatri, V.P., N.J. Petrelli, and J. Belghiti, *Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?* J Clin Oncol, 2005. **23**(33): p. 8490-9.
74. Kishi, Y., et al., *Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(3): p. 614-22.
75. Köhne-Wömpner, C.H., et al., *Chemotherapeutic strategies in metastatic colorectal cancer: an overview of current clinical trials*. Semin Oncol, 1992. **19**(2 Suppl 3): p. 105-25.
76. Köhne, C.H., et al., *Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients*. Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 308-17.
77. Köhne, C.H., et al., *Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 418-26.
78. Köhne, C.H., et al., *Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4856-65.
79. Koopman, M., et al., *Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **370**(9582): p. 135-42.
80. Kosmas, C., et al., *Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study*. J Cancer Res Clin Oncol, 2008. **134**(1): p. 75-82.
81. Koukourakis, M.I., A. Giatromanolaki, and E. Sivridis, *Lactate dehydrogenase isoenzymes 1 and 5: differential expression by neoplastic and stromal cells in non-small cell lung cancer and other epithelial malignant tumors*. Tumour Biol, 2003. **24**(4): p. 199-202.
82. Koukourakis, M.I., et al., *Oxygen and glucose consumption in gastrointestinal adenocarcinomas: correlation with markers of hypoxia, acidity and anaerobic glycolysis*. Cancer Sci, 2006. **97**(10): p. 1056-60.

83. Lankisch, T.O., et al., *Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. **17**(3): p. 695-701.
84. Lavin, P., et al., *Survival and response to chemotherapy for advanced colorectal adenocarcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group report*. *Cancer*, 1980. **46**(7): p. 1536-43.
85. Lenfers, B.H., et al., *Substantial activity of budesonide in patients with irinotecan (CPT-11) and 5-fluorouracil induced diarrhea and failure of loperamide treatment*. *Ann Oncol*, 1999. **10**(10): p. 1251-3.
86. Lochan, R., S.A. White, and D.M. Manas, *Liver resection for colorectal liver metastasis*. *Surg Oncol*, 2007. **16**(1): p. 33-45.
87. Löhe, F., et al., *Lebermetastasen*, in *Manual Gastrointestinale Tumoren*. 2006, Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München: München. p. 68-76.
88. Lokiec, F., et al., *Final results of the pharmacokinetic study of both CPT-11 (C) and LOHP (L) in combination durin a phase I trial in gastrointestinal cancer patients (meeting abstract)*. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998. **18**(abstr A778): p. 2688-2695.
89. Lu, C. and N. Tanigawa, *Spontaneous apoptosis is inversely related to intratumoral microvessel density in gastric carcinoma*. *Cancer Res*, 1997. **57**(2): p. 221-4.
90. Machi, J., et al., *Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management*. *Cancer J*, 2006. **12**(4): p. 318-26.
91. Machin, D. and M.J. Campbell, *Statistical tables for the design of clinical trials*. 1. publ. ed. 1987, Oxford u.a.: Blackwell. XI, 210 S. : graph. Darst.
92. Masi, G., et al., *Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases*. *Ann Surg*, 2009. **249**(3): p. 420-5.
93. Mattison, L.K., et al., *Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians*. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(18): p. 5491-5.
94. Oncofolic (Folinsäure) Fachinformation. medac-pharma. Juni 2004
95. Erbitux (Cetuximab) Fachinformation. Merck-KGaA. August 2009
96. Meropol, N.J., P.J. Creaven, and N.J. Petrelli, *Metastatic colorectal cancer: advances in biochemical modulation and new drug development*. *Semin Oncol*, 1995. **22**(5): p. 509-24.
97. Moher, D., K.F. Schulz, and D.G. Altman, *CONSORT statement. Revised findings on quality improvement based on reports from randomized studies in parallel design*. *Schmerz*, 2005. **19**(2): p. 156-62.
98. Mulier, S., et al., *Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial?* *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(1): p. 144-57.
99. Mulier, S., et al., *Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update*. *Dig Surg*, 2008. **25**(6): p. 445-60.
100. Nordlinger, B., et al., *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients*. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*, 1996. **77**(7): p. 1254-62.
101. Nordlinger, B., et al., *Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases*. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2007. **25**(18_suppl): p. LBA5-.
102. Nordlinger, B., et al., *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2008. **371**(9617): p. 1007-16.
103. Nordlinger, B., et al., *Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group*. *Eur J Cancer*, 2007. **43**(14): p. 2037-45.
104. O'Brien, P.C. and T.R. Fleming, *A multiple testing procedure for clinical trials*. *Biometrics*, 1979. **35**(3): p. 549-56.

105. O'Dwyer, P.J. and S.W. Johnson, *Current status of oxaliplatin in colorectal cancer*. Semin Oncol, 2003. **30**(3 Suppl 6): p. 78-87.
106. Park, I.J., et al., *Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 227-32.
107. Pawlik, T.M., et al., *Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases*. Ann Surg, 2005. **241**(5): p. 715-22, discussion 722-4.
108. Pawlik, T.M. and J.N. Vauthey, *Surgical margins during hepatic surgery for colorectal liver metastases: complete resection not millimeters defines outcome*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(3): p. 677-9.
109. Pereira, P.L., et al., *Radiofrequency ablation of liver metastases*. Radiologe, 2004. **44**(4): p. 347-57.
110. Perez-Staub, N., et al., *Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study*. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2008. **26**(15_suppl): p. 4037-.
111. Perrone, G., et al., *Correlation of p53 and bcl-2 expression with vascular endothelial growth factor (VEGF), microvessel density (MVD) and clinico-pathological features in colon cancer*. Cancer Lett, 2004. **208**(2): p. 227-34.
112. Peto R. and Peto J., *Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures*. Journal of the Royal Statistical Society, 1972. **135**(2): p. 185-207.
113. Petrowsky, H. and P.A. Clavien, *Surgical therapy of colorectal liver metastases*. Schweiz Rundsch Med Prax, 2005. **94**(49): p. 1943-8.
114. Campto (Irinotecan) Fachinformation. Pfizer-Oncology. Januar 2007
115. Piedbois, P. and M. Buyse, *What can we learn from a meta-analysis of trials testing the modulation of 5-FU by leucovorin? Advanced Colorectal Meta-analysis Project*. Ann Oncol, 1993. **4 Suppl 2**: p. 15-9.
116. Polyzos, A., et al., *Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin: A 10-Year Experience*. Oncology, 2008. **76**(1): p. 36-41.
117. Porschen, R., et al., *Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Leucovorin Plus Oxaliplatin: A Randomized Comparison in Metastatic Colorectal Cancer--A Final Report of the AIO Colorectal Study Group*. J Clin Oncol, 2007.
118. Poston, G.J., et al., *OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(28): p. 7125-34.
119. Priolli, D.G., et al., *Metastatic lymph node ratio as an independent prognostic variable in colorectal cancer: study of 113 patients*. Tech Coloproctol, 2009. **13**(2): p. 113-21.
120. Raymond, E., et al., *Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin*. Mol Cancer Ther, 2002. **1**(3): p. 227-35.
121. Raymond, E., et al., *Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity*. Semin Oncol, 1998. **25**(2 Suppl 5): p. 4-12.
122. Regnard, J.F., et al., *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(1): p. 214-8; discussion 218-9.
123. Reinacher-Schick, A.C. and W.O. Bechstein, *Colorectal liver metastases : Neoadjuvant chemotherapy: aspects of medical and surgical oncology*. Internist (Berl), 2007. **48**(1): p. 51-8.
124. Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. RKI, G.d.e.K.i.D.e.V.u.d. Saarbrücken, 2006
125. Avastin (Bevacizumab) Fachinformation. Roche-Pharma. Januar 2010
126. Rothenberg, M.L., et al., *Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel*. J Clin Oncol, 2001. **19**(18): p. 3801-7.
127. Rothenberg, M.L., et al., *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, 2003. **21**(11): p. 2059-69.

128. Rougier, P., et al., *Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer*. *Lancet*, 1998. **352**(9138): p. 1407-12.
129. Rouits, E., et al., *Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients*. *Clin Cancer Res*, 2004. **10**(15): p. 5151-9.
130. Ruers, T., et al., *Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC)*. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2008. **26**(15_suppl): p. 4012-.
131. Saif, M.W., et al., *Peripheral neuropathy associated with weekly oral 5-fluorouracil, leucovorin and eniluracil*. *Anticancer Drugs*, 2001. **12**(6): p. 525-31.
132. Saif, M.W., et al., *Peripheral neuropathy associated with capecitabine*. *Anticancer Drugs*, 2004. **15**(8): p. 767-71.
133. Saliba, F., et al., *Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(8): p. 2745-51.
134. Saltz, L.B., et al., *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(13): p. 905-14.
135. Sanoff, H.K., et al., *Five-Year Data and Prognostic Factor Analysis of Oxaliplatin and Irinotecan Combinations for Advanced Colorectal Cancer: N9741*. *J Clin Oncol*, 2008.
136. Eloxatin (Oxaliplatin) Fachinformation. Sanofi-Aventis. September 2004
137. Sasson, A.R. and E.R. Sigurdson, *Surgical treatment of liver metastases*. *Semin Oncol*, 2002. **29**(2): p. 107-18.
138. Schalhorn, A. and V. Heinemann, *Studienprotokoll - Irinotecan (CPT-11) plus Oxaliplatin versus Irinotecan (CPT-11) plus hochdosierte wöchentliche 24-Stunden Infusion von 5-Fluorouracil plus Folsäure Phase III Studie zur 1st-line Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms*. (Einarbeitung des Ammendment 1 und 2) März 2003: III Med. Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München.
139. Schalhorn, A., et al., *Kolonkarzinom*, in *Manual Gastrointestinale Tumore*. 2006, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.
140. Scheithauer, W., et al., *Combined irinotecan and oxaliplatin plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced fluoropyrimidine/leucovorin-pretreated colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(3): p. 902-6.
141. Schmiegel, W., et al., *S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma" 2004*. *Z Gastroenterol*, 2004. **42**(10): p. 1129-77.
142. Schmiegel, W., et al., *Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008*. *Z Gastroenterol*, 2008. **46**(8): p. 799-840.
143. Schulz, C., et al., *UGT1A1 gene polymorphism: Impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(40): p. 5058-5066.
144. Simmonds, P.C., et al., *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies*. *Br J Cancer*, 2006. **94**(7): p. 982-99.
145. Singh-Jasuja, H., et al., *The role of heat shock proteins and their receptors in the activation of the immune system*. *Biol Chem*, 2001. **382**(4): p. 629-36.
146. Skof, E., et al., *Capecitabine plus Irinotecan (XELIRI regimen) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLFIRI regimen) as neoadjuvant treatment for patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer: a randomised prospective phase II trial*. *BMC Cancer*, 2009. **9**: p. 120.
147. Souglakos, J., et al., *Combination of irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen) as first line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a phase II trial*. *Oncology*, 2005. **69**(5): p. 384-90.
148. Srivastava, P.K. and R.J. Amato, *Heat shock proteins: the 'Swiss Army Knife' vaccines against cancers and infectious agents*. *Vaccine*, 2001. **19**(17-19): p. 2590-7.

149. Stang, A., et al., *A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases*. Eur J Cancer, 2009. **45**(10): p. 1748-56.
150. Steinberg, J., et al., *Prognostic factors in patients with metastatic colorectal cancer receiving 5-fluorouracil and folinic acid*. Eur J Cancer, 1992. **28A**(11): p. 1817-20.
151. Tampellini, M., et al., *The role of haemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer patients*. Br J Cancer, 2006. **95**(1): p. 13-20.
152. Tang, K.S., et al., *Link between colorectal cancer and polymorphisms in the uridine-diphosphoglucuronosyltransferase 1A7 and 1A1 genes*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(21): p. 3250-4.
153. Terstrief, S. and A. Grothey, *First- and second-line therapy of metastatic colorectal cancer*. Expert Rev Anticancer Ther, 2006. **6**(6): p. 921-30.
154. Thirion, P., et al., *Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis*. J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3766-75.
155. Tomlinson, J.S., et al., *Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure*. J Clin Oncol, 2007. **25**(29): p. 4575-80.
156. Tournigand, C., et al., *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(2): p. 229-37.
157. Tournigand, C., et al., *OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 394-400.
158. Tumorzentrum München. *Tumorspezifische Auswertungen*. 2008 01.11.2007 [cited 2008 10.12.2008]; Available from: <http://www.tumorregister-muenchen.de>.
159. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(14): p. 1408-17.
160. Van Cutsem, E., et al., *Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases*. Eur J Cancer, 2006. **42**(14): p. 2212-21.
161. Vanhoefler, U., et al., *Phase I study of a weekly schedule of irinotecan, high-dose leucovorin, and infusional fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(3): p. 907-13.
162. Vauthey, J.N., D. Zorzi, and T.M. Pawlik, *Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work?* Semin Oncol, 2005. **32**(6 Suppl 9): p. S118-22.
163. Vibert, E., L. Canedo, and R. Adam, *Strategies to treat primary unresectable colorectal liver metastases*. Semin Oncol, 2005. **32**(6 Suppl 8): p. 33-9.
164. Wasserman, E., et al., *Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics*. J Clin Oncol, 1999. **17**(6): p. 1751-9.
165. Wasserman, E., et al., *Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports*. Ann Oncol, 1997. **8**(10): p. 1049-51.
166. Webb, A., et al., *The prognostic value of CEA, beta HCG, AFP, CA125, CA19-9 and C-erb B-2, beta HCG immunohistochemistry in advanced colorectal cancer*. Ann Oncol, 1995. **6**(6): p. 581-7.
167. Yamashita, K., et al., *In vitro detection of cross-resistant and non-cross-resistant agents with fluorouracil for patients with colorectal cancer*. Int J Clin Oncol, 2005. **10**(5): p. 328-32.
168. Yan, T.D., et al., *Systematic Review on Safety and Efficacy of Repeat Hepatectomy for Recurrent Liver Metastases from Colorectal Carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007.
169. Zeghari-Squalli, N., et al., *Cellular pharmacology of the combination of the DNA topoisomerase I inhibitor SN-38 and the diaminocyclohexane platinum derivative oxaliplatin*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(5): p. 1189-96.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relatives Überleben für das kolorektale Karzinom nach UICC-Stadium [158]	1
Abbildung 2: Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud [19]	12
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen objektivem Ansprechen auf Chemotherapie und Lebermetastasen-Resektionsraten; aus [123] mit freundlicher Genehmigung.	17
Abbildung 4: Randomisationsschema der FIRE Studie.....	22
Abbildung 5: Strukturformel 5-Fluorouracil [8].....	29
Abbildung 6: Strukturformel Folinsäure [8]	30
Abbildung 7: Strukturformel Irinotecan [8].....	31
Abbildung 8: Strukturformel Oxaliplatin [8].....	33
Abbildung 9: Crossover-Schema zur Zweitlinientherapie	34
Abbildung 10: FIRE Studie Verlaufsdigramm nach CONSORT-Kriterien [97].....	46
Abbildung 11: Anzahl dokumentierter Therapiezyklen.....	48
Abbildung 12: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der FIRE-Studie.....	67
Abbildung 13: Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) der FIRE-Studie.....	69
Abbildung 14: Die mediane Remissionsdauer (RD) der FIRE-Studie	69
Abbildung 15: Das mediane Gesamtüberleben (OS) der FIRE-Studie	70
Abbildung 16: Rate der Leberresektionen und Korrelation mit dem Ansprechen auf neoadjuvante Therapie.....	78
Abbildung 17: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten mit Lebermetastasenresektion.....	83
Abbildung 18: Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) bei Patienten mit Lebermetastasenresektion	85
Abbildung 19: Die mediane Remissionsdauer (RD) der Patienten mit Lebermetastasenresektion	85
Abbildung 20: Das mediane Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit Lebermetastasenresektion ...	86
Abbildung 21: Das Gesamtüberleben (OS) nach FONG-Score 0 bis 2 und 3 bis 5.....	90
Abbildung 22: Das mediane Gesamtüberleben (OS) nach Anzahl der Therapiezyklen	91
Abbildung 23: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten	101
Abbildung 24: Vergleich der Zeit bis zur Progression (TTP) zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten	102
Abbildung 25: Vergleich der Remissionsdauer (RD) zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten.....	102
Abbildung 26: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten.....	103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kombinationschemotherapie-Protokolle	3
Tabelle 2: Irinotecan nach Versagen einer Vortherapie mit 5-FU.....	5
Tabelle 3: Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure als Erstlinientherapie	6
Tabelle 4: Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (IROX) als Zweitlinientherapie.....	8
Tabelle 5: Kombination von Irinotecan und Oxaliplatin (IROX) als Erstlinientherapie	9
Tabelle 6: Segmenteinteilung und –bezeichnung der Leber nach Couinaud.....	12
Tabelle 7: Terminologie und Vorgehen bei Leberresektion; modifiziert und übersetzt nach [16, 86].	13
Tabelle 8: Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen [45].....	16
Tabelle 9: Auswertungszeitraum der FIRE-Studie	23
Tabelle 10: Strata der Randomisation.....	26
Tabelle 11: Verteilung auf die Strata der Randomisation	27
Tabelle 12: Therapieprotokoll FUFIRI: Irinotecan/FUFA (Referenztherapie).....	27
Tabelle 13: Therapieprotokoll mIROX: Irinotecan/Oxaliplatin (experimentelle Therapie).....	27
Tabelle 14: Karnofsky Performance Status [67]	37
Tabelle 15: Beobachtungszeiträume / Follow-up	47
Tabelle 16: Anzahl verstorbener Patienten im Beobachtungszeitrum	47
Tabelle 17 Anzahl applizierter Chemotherapiezyklen.....	47
Tabelle 18: Anzahl dokumentierter Therapiezyklen	48
Tabelle 19: Dauer der Chemotherapie	49
Tabelle 20: Patientencharakteristik	50
Tabelle 21: Anzahl der Patienten mit Adverse Event (AE) CTC Grad I, II, III und IV	51
Tabelle 22: Anzahl der Patienten mit Adverse Event (AE) CTC Grad I + II.....	52
Tabelle 23: Anzahl der Patienten mit Adverse Event (AE) CTC Grad III + IV	53
Tabelle 24: Anzahl der Patienten mit Adverse Event (AE) CTC Grad I bis IV (Gesamt)	54
Tabelle 25: Anzahl der Patienten mit Serious Adverse Events (SAE)	55
Tabelle 26: Absolute Anzahl von Serious Adverse Events nach WHO-ART Body System	56
Tabelle 27: 60-Tagesmortalität in der FIRE-Studie.....	57
Tabelle 28: Patientencharakteristik 60-Tagesmortalität.....	58
Tabelle 29: Daten zur 60-Tagesmortalität.....	59
Tabelle 30: Todesursachen der 60-Tagesmortalität.....	60
Tabelle 31: Die 60-Tagesmortalität nach Kausalzusammenhang.....	60
Tabelle 32: Univariat binär logistische Regressionsanalyse für die 60-Tagesmortalität.....	62

Tabelle 33: Multivariat binär logistische Regressionsanalyse für die 60-Tagesmortalität.....	63
Tabelle 34: Patientencharakteristik der Prognostischen Faktoren für die 60-Tagesmortalität.....	64
Tabelle 35: Zusammenfassung der 60-Tagesmortalität in der FIRE-Studie	64
Tabelle 36: Bester Remissionsstatus	65
Tabelle 37: Konfidenzintervalle der Ansprechraten.....	66
Tabelle 38: Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) in Monaten	67
Tabelle 39: Zeit bis zur Progression (TTP), Remissionsdauer (RD) und Gesamtüberleben (OS) in Monaten.....	68
Tabelle 40: Univariate Analyse Progressionsfreies Überleben (PFS):	71
Tabelle 41: Multivariate Analyse progressionfreies Überleben (PFS):.....	71
Tabelle 42:Univariate Analyse Gesamtüberleben (OS):.....	72
Tabelle 43: Multivariate Analyse Gesamtüberleben (OS):.....	72
Tabelle 44: Übersicht durchgeführter Lebermetastasenbehandlungen.....	74
Tabelle 45: Übersicht durchgeführter Lebermetastasenbehandlungen in der Subgruppe der ausschließlich hepatisch metastasierten Patienten.....	75
Tabelle 46: Bester Remissionsstatus der Patienten mit ausschließlich hepatischen Metastasen.....	76
Tabelle 47: Ansprech- und Resektionsraten der FIRE-Studie.....	77
Tabelle 48: Ansprech- und Resektionsraten der Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung.....	77
Tabelle 49: Charakteristik der Patienten mit Lebermetastasenresektion	80
Tabelle 50: Verkleinerung der Lebermetastasen unter Therapie, Subgruppe OP-Patienten	82
Tabelle 51: Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Patienten mit Lebermetastasenresektion.....	83
Tabelle 52: Überlebenszeitanalyse der Patienten mit Lebermetastasenresektion	84
Tabelle 53: Jahresüberlebensraten der Patienten mit Lebermetastasenresektion und UICC IV Daten aus dem Tumorregister München.....	86
Tabelle 54: Verteilung der Patienten nach dem FONG – Score	87
Tabelle 55: Jahresüberlebensraten der Patienten mit Lebermetastasenresektion nach dem FONG – Score.....	88
Tabelle 56: Jahresüberlebensraten nach dem FONG – Score in Fong et al. [45].....	88
Tabelle 57: Verteilung der Patienten auf FONG-Score 0-2 und 3-5	89
Tabelle 58: Überleben der Patienten, Vergleich zwischen FONG-Score 0-2 und 3-5	89
Tabelle 59: Verteilung der Patienten nach Anzahl der Therapiezyklen	90
Tabelle 60: Überleben der Patienten, Vergleich zwischen Anzahl der Therapiezyklen ≤ 2 und >2	91

Tabelle 61: Jahresüberleben nach Anzahl der Therapiezyklen	92
Tabelle 62: Charakteristik der Patienten mit Lebermetastasen und lokal ablativer Therapie	93
Tabelle 63: Verkleinerung der Lebermetastasen unter Therapie, Subgruppe RFA Patienten	95
Tabelle 64: Überlebenszeiten der Patienten mit lokal ablativen Verfahren therapierten Lebermetastasen	96
Tabelle 65: Patientencharakteristik OP- und RFA-Patienten	97
Tabelle 66: Verkleinerung der Lebermetastasen unter Therapie, Vergleich OP vs. RFA	99
Tabelle 67: Vergleich der Überlebenszeiten zwischen operativ (OP) und lokal ablativ (RFA) therapierten Patienten mit Lebermetastasen.....	100
Tabelle 68: Anzahl Patienten mit First- und Second-Line Therapie	104
Tabelle 69: Anteil des Crossovers als Second-Line Therapie.....	104
Tabelle 70: Second-Line Therapien mit dem Anteil Patienten mit Zugang zu allen 3 Substanzen (5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin).....	105
Tabelle 71: Publierte Chemotherapieprotokolle und Ergebnisse im Vergleich zur FIRE-Studie	107
Tabelle 72: Übersicht zu Adverse Events Grad III+IV in publizierten Therapiestudien	112
Tabelle 73: Übersicht der 60-Tagesmortalität in publizierten Phase III Studien zum metastasierten kolorektalen Karzinom	116
Tabelle 74: Übersicht der 60-Tagesmortalität in publizierten Studien zum metastasierten kolorektalen Karzinom bei Patienten > 70 Jahre und in der Zweit- und Drittliniensituation.....	117
Tabelle 75: Übersicht von Lebermetastasen-Resektionsraten in klinischen Therapiestudien	129
Tabelle 76: Übersicht von Lebermetastasen-Resektionsraten in klinischen Therapiestudien mit Patientenselektion	130

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AE	Adverse Event / Unerwünschtes Ereignis
Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
AZ	Allgemein Zustand
CA	Karzinom
CA 19-9	Carbohydrate- Antigen 19-9
CEA	Carcioembryonic Antigen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPT-11	Camptothecin-11 / Irinotecan / Campto©
CR	Complete Remission / Komplette Remission
CT	Computer Tomographie
DFS	Disease Free Survival / Krankheitsfreies Überleben
ED	Erstdiagnose
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor / Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
Fisher	Fisher's exact test / Fishers exakter Test
FOLFIRI	5-FU/LV/Irinotecan (alle 14 Tage)
FOLFOX	5-FU/LV/Oxaliplatin (alle 14 Tage)
FA	Folinic Acid / Folinsäure / Leucovorin©
FS	Folinsäure / Folinic Acid / Leucovorin©
FU	5-FU
FUFIRI	5-FU/LV/Irinotecan (alle 7 Tage)
FUFOX	5-FU/LV/Oxaliplatin (alle 7 Tage)
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor / Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GI (-Syndrom)	Gastrointestinal (-es Syndrom)
Hb	Hämoglobin
HD	Hochdosis
IFL	5-FU/LV/Irinotecan (mit Bolus 5-FU Applikation)
IROX	Irinotecan / Oxaliplatin
KPS	Karnofsky Performance Status
LK/LN	Lymphknoten / Lymph node

Ln	natürlicher Logarithmus (Logarithmus naturalis)
LV	Leucovorin© / Folinsäure
µl	Mikroliter
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Not Available / Not Applicable
NC	No Change / Stabile Erkrankung
ng	Nanogramm
ns.	Not significant / statistisch nicht signifikant
OS	Overall Survival / Gesamtüberleben
OX	Oxaliplatin / Eloxatin©
PD	Progressive Disease / Progress der Erkrankung
PFS	Progression Free Survival / Progressionsfreies Überleben
PNP	Polyneuropathie
PR	Partial Remission / Partielle Remission
R0	Komplette Entfernung des Tumors durch die Operation
R1	Mikroskopisch sichtbarer Tumorrest am Absetzungsrand
R2	Makroskopisch sichtbarer Tumorrest am Absetzungsrand
RD	Remission duration / Remissionsdauer
SAE	Serious Adverse Event / Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SD	Stable Disease / Stabile Erkrankung
Tab.	Tabelle
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V.	Vena
Vv.	Venae
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	Versus
WBC	White Blood Cell Count / Leukozytenzahl

Danksagung

Mein Dank gilt zuerst Herrn Professor Dr. med. Volker Heinemann für die Überlassung des Themas, des Datenmaterials und die Betreuung der vorliegenden Arbeit. Sein stetes Interesse an dieser Arbeit und seine fortwährende Inspiration waren eine wertvolle Hilfe.

Ich danke Herrn Matthias Wolff vom Studiensekretariat für die Unterstützung bei der Koordination sowie Herrn Dipl.-Ing. Thomas Zwingers (Estimate GmbH), Herrn Dr. med. Burkhard Deuß und Frau Tinni Schneider (ClinAssess GmbH) für die zuverlässige und geduldige Unterstützung bei der Datenakquisition und beim Datenmanagement.

Ich bedanke mich herzlich bei den Patienten und deren Angehörigen für die Teilnahme an der FIRE-Studie sowie den Prüfarzten der beteiligten Studienzentren für die zuverlässige Dokumentation und freundliche Zusammenarbeit während der Nachbeobachtungszeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen Geschwistern Susanne und Henning für ihre Unterstützung während meines Studiums sowie die Begleitung dieser Arbeit bedanken.

Lebenslauf

Clemens Gießen, geb. 15.07.1981 in München als Sohn von Karl Gießen †, Diplom-Bauingenieur und Hannelore Gießen, geb. Oeschler, Apothekerin und Journalistin.

Seit März 2009 Assistenzarzt, Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München / Campus Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

November 2008 Staatsexamen Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München / LMU und Approbation als Arzt

Praktisches Jahr

April – Juli 2008 Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. B. Zwißler

Februar – April 2008 Mount Sinai Hospital New York City (USA) – General Surgery
Professor of Surgery: Tomas Heimann, MD, FACS

Dezember – Februar 2008 Klinikum Garmisch-Partenkirchen; Abteilungen: Endoprothetik,
Unfallchirurgie und Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Chefärzte: Dr. med. H. Schlemmer und PD Dr. med. H. Vogelsang

August – Dezember 2007 Medizinische Klinik III und I, Klinikum der Universität München /
Großhadern
Prof. Dr. med. W. Hiddemann und Prof. Dr. med. G. Steinbeck

Famulaturen

April 2007 Famulatur, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Ludwig-
Maximilians-Universität; Leitung: Prof. Dr. med. T. Löscher

März und August 2006 Famulatur, St. Johannis-Spital der Salzburger Landeskliniken; Klinik für
Anästhesiologie; Vorstand: Hofrat Prim. Prof. Dr. G. Pauser

August 2005 Famulatur, Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Universität
München, Intensivstation, Leitung: Prof. Dr. med. R. Gärtner

März 2005 Famulatur, 2. Medizinische Abteilung – Kardiologie, Krankenhaus
München-Schwabing, Direktor: Prof. Dr. med. W. Döring

August 2004 ärztliche Vorprüfung

Seit WS 2002/2003 Studium der Humanmedizin Ludwig-Maximilians-Universität München
(LMU)

Oktober 2001 – Juli 2002 Zivildienst bei der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e.V. (DMSG)
Schwerbehindertenfahrdienst und –betreuung

Schulbildung

Juni 2001 Allgemeine Hochschulreife

1992 bis 2001 Gymnasium Kirchheim bei München, math.-nat. Zweig

1988 bis 1992 Grundschule II Kirchheim bei München