

**RALTITREXED BIJ COLORECTAALCARCINOOM**

Het cytostaticum raltitrexed (Tomudex®) is een quinazoline folaat-analoog dat zijn cytotoxische werking uitoefent via specifieke remming van het enzym thymidilaat synthase. In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat raltitrexed actief de cel wordt binnengeloodst en dan snel wordt gemetaboliseerd tot een aantal polyglutamaten. Deze metabolieten zijn sterke thymidilaat synthaseremmers, die intracellulair blijven en een langdurig cytotoxisch effect uitoefenen. De meest gebruikte dosis is 3 mg/m<sup>2</sup> toegediend als een vijftien minuten durend intraveneus infuus.

In een multicentrisch fase II-onderzoek bij 177 patiënten werd een respons bij 26 procent van de patiënten (CR: 2,2 procent; PR 23,1 procent) en een mediane overleving van 11,2 maanden (1) gezien. Gebaseerd op deze bemoedigende resultaten werden drie prospectief gerandomiseerd fase III-onderzoeken opgezet, waarbij raltitrexed werd vergeleken met op 5-fluorouracil gebaseerde chemotherapie bij patiënten met uitge-

breide colorectaalcarcinoom (2-4). In de studie van Cunningham et al. in 439 patiënten werd raltitrexed 3 mg/m<sup>2</sup> gegeven als een vijftien minuten durend infuus, eenmaal per drie weken, en vergeleken met het Mayo-schema van 5-FU en Leucovorin. In de studie van Cocconi et al. (495 patiënten) werd dezelfde dosis raltitrexed vergeleken met het Machoverschema bestaande uit 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup> gegeven als een vijftienminuteninfuus) plus hogere dosis Leucovorin (200 mg/m<sup>2</sup>) dagelijks gedurende vijf dagen elke vier weken. In de studie van Pazdur et al. werden twee doses van raltitrexed (4 en 3 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal per drie weken) vergeleken met het Mayo-schema. De 4 mg/m<sup>2</sup> arm moest voortijdig gesloten worden in verband met niet-acceptabele toxiciteit. De analyse heeft alleen plaatsgevonden op de tweearmige trial waarin totaal 427 patiënten zaten. De minimum follow-up van de Cunningham-studie was 15,5, van de Cocconi-studie 12 en van de Pazdur-studie 9 maanden. De resultaten zijn in de volgende tabel samengevat.

	Cunningham 1996		Pazdur 1997		Cocconi 1998	
	Raltitrexed	5-FU/LDLV	Raltitrexed	5-FU/LDLV	Raltitrexed	5-FU/HDLV
N	223	216	199	179	247	248
CR+PR	19.3	16.7 n.s.	14.3	15.2 n.s.	18.6	18.1 n.s.
TTP	4.8	3.5 n.s.	Nv	Nv p < 0.001	3.9	5.1 p < 0.001
Mediane overleving	10.1	10.2 n.s.	9.7	12.7 p < 0.001	10.9	12.3 n.s.
Mortaliteit	3.6	2.8	-	-	-	-

TTP = tijd tot progressie Nv = niet vermeld

Het gebruiksgemak van eenmaal per drie weken poliklinische toediening van raltitrexed spreekt in het voordeel van raltitrexed. De responspercentages van raltitrexed ten opzichte van 5-FU + LV zijn voor de drie studies gelijk. De overleving is in het onderzoek van Cunningham en Cocconi gelijk, maar in de studie van Pazdur significant korter, mogelijk door eerder stoppen van de raltitrexed door de hogere toxiciteit in deze studie. De tijd tot progressie is in de drie studies significant korter voor raltitrexed dan voor 5-FU. Behandeling met 5-FU vertoonde een hogere incidentie van mucositis. Verhoging van transaminase werd gezien bij raltitrexed, maar leek niet van klinische betekenis; wel was er meer moeheid. De algemene toxiciteit van de 5-FU-schema's was wat hoger dan die van raltitrexed. Punten van zorg zijn het voortijdig stoppen van de adjuvante PETACC1 coloncarcinoom trial, waarbij raltitrexed vergeleken werd met 5-FU in verband met de hoge toxiciteit en mortaliteit (1.9 vs. 0.8 procent)(5). Ook de waarschuwing op het laatste ESMO-congres over de hoge behandelinggerelateerde mortaliteit (18 [6 procent] van de 301 patiënten) is reden tot zorg (6).

#### Literatuur

1. Zalberg JR, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Schornagel J, Adenis A, Green M, Iveson A, Azab M and Seymour J. ZD 1694: a novel thymidilate synthase inhibitor with substantial activity in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 716-721.
2. Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, Oliver J, Van Cutsem E, Svensson C, Seitz JF, Harper P, Kerr D, Perez-Manga G, and the Tomudex® Colorectal Cancer Study Group. Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 961-965.
3. Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex) vs 5-fluorouracil + leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: results of a randomised multicenter North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 228a.
4. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, Van Hazel G, Kerr D, Possinger K, Hietschold SM. on behalf of the Tomudex® Colorectal Cancer Study Group. Open randomized multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16.
5. *The Lancet*. Drug company decision to end cancer trial 1999; 354: 1045.
6. Maughan T, James R, Kerr D, Ledermann J, McArdle C, Seymour M, Johnston C, Stephens R. Excess treatment related deaths and impaired quality of life show raltitrexed is inferior to infusional 5FU regimens in the palliative chemotherapy of advanced colorectal cancer (CRC): Final results of MRC CR06. *Ann Oncol* 2000 11: 43 S.

#### OVERWEGINGEN

Raltitrexed is niet effectiever dan een standaardbehandeling met 5-FU/LV. Het voordeel van raltitrexed is een lagere incidentie van mucositis, vergelijkbaar voorkomen van diarree en soms gestoorde leverproeven met meer klachten van moeheid. Een groot probleem vormt de onverwachte mortaliteit bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, die in één studie zelfs opliep tot 6 procent. Mits dit probleem wordt onderkend en de dosering op de juiste manier wordt aangepast, kan raltitrexed gelden als een alternatief voor FU/LV. De eenmalige pk-toediening is eenvoudiger en minder belastend voor de patiënt, maar de kosten van de medicatie zijn hoger.

*Conclusie: in vergelijking met de standaardbehandeling met 5FU/LV heeft raltitrexed geen meerwaarde.*

Paskwil-criteria	Uitkomst	Goed
<b>Kwaliteit van leven</b>	Zelfde als 5-FU	
<b>Impact van behandeling</b>		
Poliklinisch	1 x/3 w	≤ 3 dagen
<b>Level of evidence</b>		
Peer reviewed	3 fase III-studies 2 publicaties	Een of meer fase III-studies
<b>Kosten</b>	f 1.131,-/kuur	

Raltitrexed bij colorectaalcarcinoom