

---

**TOEVOEGING VAN IRINOTECAN AAN EERSTELIJSBE-  
HANDELING VAN GEMETASTASEERDE COLORECTAAL-  
CARCINOOM**

Op grond van twee gepubliceerde fase 3-onderzoeken heeft de commissie BOM zich gebogen over de toevoeging van irinotecan aan standaard 5-FU bevattende combinaties. Het eerste onderzoek (1) van Douillard et al. beschrijft de resultaten van een fase 3-onderzoek waarbij aan elk van twee 5-FU/leucovorin bevattende schema's irinotecan in twee verschillende doseringen werd toegevoegd. 1. Een wekelijks schema met 2300 mg/m<sup>2</sup> 5-FU in 24 u continu IV gecombi-

neerd met een kortdurende infusie van een hoge dosering (500 mg/m<sup>2</sup>) leucovorin en een infusie van 80 mg/m<sup>2</sup> irinotecan (2). Deze patiëntenresultaten werden gecombineerd met de resultaten van een behandelingschema waarin 180 mg/m<sup>2</sup> irinotecan elke 14 dagen werd toegevoegd aan het tweewekelijkse De Gramont-schema. De patiënten die behandeld werden met de irinotecanbevattende combinaties, bleken een hogere responskans te hebben met een betere overleving (zie tabel). Dit ondanks het feit dat een deel (ongeveer 30 procent van de controlegroep) van de patiënten, die in de niet-irinotecan arm werden behandeld nadat progressie was

| Paskwil-criteria  | Goed  | 5-FU/LV + irinotecan vs 5-FU/LV (Saltz et al, NEJM 2000)   | 5-FU/LV + irinotecan vs 5-FU/LV (Douillard et al, Lancet 2000)  |
|---|---|--|---|
| <b>Palliatief</b>   |   |  |   |
| - Responskans   | > 20%   | 22%* (50 vs 28%)   | 18%* (49 vs 31%)  |
| - Responsduur   | > 6 w   | 9,0 vs 9,0 mnd   | 0,5 mnd (9,3 vs 8,8 mnd)  |
| - TTP   | > 6 w   | 2,7 mnd (7,0 vs 4,3)*  | 2,3 mnd (6,7 vs 4,4 mnd)  |
| <i>Overleving</i>   |   |  |   |
| - Mediaan   | > 6 w   | 10 w (60 vs 50 w)  | 3,3 mnd (17,4 vs 14,1 mnd)  |
| - Na 1 jaar   | > 20%   | 5% (na 24 mnd 25 vs 20%)   | 10%* (na 12 mnd 69,1 vs 59,1%)  |
| <b>Specifieke bijwerkingen</b>  |   |  |   |
| - Lethaal   | < 5%  | Ongeveer 1% in elke arm  | 1 van 199 pat met CPT11   |
| - Acuut, ernstig (opname)   | < 25%   | Vershil in Gr 3/4 diarree: 9,5% (22,7 vs 13,2%)<br>Gr 3-4 neutropenie: -13% (53,8 vs 66,2%)<br>koorts: -7,5% (7,1 vs 14,6%)<br>staken behandeling 1,2% (7,6 vs 6,4%) | Vershil in opnames 7,7% (9,1 vs 1,4%)<br>diarree 20%* (31 vs 11%)<br>neutropenie 42%* (71 vs 29%)<br>koorts 2% (20 vs 18%)<br>cholinerg syndroom 26% (28 vs 2%)<br>hand-foot syndroom 12% (13 vs 1%)<br>mucositis 10% (38 vs 28%)<br>astenie 10% (45 vs 35%)<br>Chronisch: geen |
| - Chronisch (beperkend)   | < 10%   | Chronisch: geen  | Chronisch: geen   |
| <b>Impact van behandeling</b>   |   |  |   |
| - Palliatief poliklinisch   | ≤ 3 d   | 5 dagen  | Wekelijks of 2 maal per 2 weken   |
| <b>Kwaliteit van leven</b>  |   |  |   |
| - Performance   | > 20% verbetering                                     | Geen verschil overall QoL  | QoL zou beter zijn voor irinotecan-groep  |
| Status Respons WHO/Karnofski  |   |  |   |
| - Stabiele PS, TTP-PS   | > 6 w   | Niet vermeld   | Mediane tijd tot verslechtering QoL klinisch niet verschillend (10,5 vs 11 mnd)   |
| <b>Level of evidence</b>  | <b>Een of meerdere fase 3-studies of meta-analyse</b> | <b>Fase 3-studie</b><br>Saltz et al; NEJM 2000, 343: 905-14  | <b>Fase 3-studie</b><br>Douillard et al; Lancet 2000, 355: 1041-47  |
| <b>Kosten</b>   |   |  |   |
| Kosten medicijn per behandeling standaard patiënt (1,73m <sup>2</sup> ) |   | Extra f 4050,-<br>(4 giften per 6 weken)   | 1 w f 647,- per week<br>2 w f 1448,- per 2 weken  |
| Extra medicatiekosten per gemiddelde patiënt                            |   | f 16.200,-   | 1 w schema f 15.545,-<br>2 w schema f 17.376,-  |

*Toevoeging van irinotecan aan eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectaalcarcinoom*

vastgesteld, alsnog irinotecan kregen. Omdat de vervolgbehandeling niet gestandaardiseerd was, kan het overlevingsverschil hierdoor beïnvloed zijn.

In het tweede onderzoek, van Saltz et al. (2), werd viermaal een wekelijks schema van 5-FU/leucovorin aangehouden en 125 mg/m<sup>2</sup> irinotecan werd toegediend eens per zes weken. Dit schema werd vergeleken met het bekende Mayo-schema en met een derde arm met alleen irinotecan. De combinatiearm met irinotecan had significant betere kans op respons met een betere progressievrije overleving. Ook hier werd een overlevingsvoordeel gevonden voor de combinatiearm, terwijl meer dan de helft van de controles alsnog met irinotecan werden behandeld. De graad 3-4-toxiciteit, vooral van diarree, was aanzienlijk in beide studies, maar een actiever anti-diarreebeleid kan deze toxiciteit binnen aanvaardbare grenzen houden. De bovengenoemde waarden, vooral die voor het verschil in responskans en langere responsduur, voldoen niet aan de Paskwil-criteria; die voor het verschil in TTP en totale overleving echter wel.

#### OVERWEGINGEN

Wat betreft effectiviteit voldoet irinotecan aan de Paskwil-criteria in beide studies. Er is wel een toename van bijwerkingen, vooral neutropenie, diarree, cholinerg syndroom, mucositis en het hand-footsyndroom, die de criteria echter niet overschrijden. Een aantal patiënten zou in tweede instantie alsnog met irinotecan behandeld zijn, meer dan 50 procent in de Saltz-studie en 30 procent in de Douillard-studie. Daarbij moet het volgende worden aangetekend: het is uit het huidige onderzoek niet met zekerheid op te maken of simultane behandeling in eerste lijn betere resultaten geeft dan een sequentiële behandeling met naar verwachting minder toxiciteit. Zolang een dergelijke vergelijking ontbreekt, kan de klinische meerwaarde van een simultane behandeling met irinotecan nog niet met zekerheid worden vastgesteld.

*Conclusie: irinotecan heeft meerwaarde wanneer het wordt toegevoegd aan 5-FU/LV in de eerstelijnsbehandeling van het colorectaalcarcinoom.*

DR. P.H.B. WILLEMSE, DR. B.A. ZONNENBERG

#### Literatuur

- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre trial. *The Lancet* 2000, vol. 355, pp 1041-1047.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000, vol 343, pp 905-914.

Eventuele op- of aanmerkingen over, en suggesties voor deze rubriek kunt u richten aan de secretaris van de commissie, dr. B.A. Zonnenberg, UMCU, sectie Oncologie DIGD, Huispost E02.222, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, e-mail: bzonnenb@digd.azu.nl