

Therapie eines Patienten mit Darmkrebs

Verstärkte Neurotoxizität nach Oxaliplatin und anschließender Entfernung der Lebermetastasen

Annette Junker, Remscheid, Albrecht Kretzschmar, Berlin, Ulrike Böhm, Andrea Tannapfel, Leipzig, Dorothee Langenbahn, Anne Christin Pieck und Ulrich Jaehde, Bonn

Ein 48-jähriger Mann mit ausgedehntem Befund eines Sigmakarzinoms bei der Erstdiagnose, einer nicht operablen Lebermetastasierung und einer einzelnen Lungenmetastase wurde nach der Entfernung des Primärtumors mit 12 Zyklen einer aus Oxaliplatin, Fluorouracil und Calciumfolinat bestehenden Chemotherapie (FOLFOX4) bis zur Operabilität der Lebermetastasen behandelt. Die Lungenmetastase war zu dieser Zeit mit bildgebenden Verfahren wie CT (Computertomographie) oder PET (Positronenemissionstomographie) nicht mehr nachweisbar. Nach einem halben Jahr Chemotherapie wurde versucht, die Lebermetastasen operativ zu entfernen. Im Anschluss an den Eingriff kam es zu einer Verschlechterung der bereits vor der Operation bestehenden neurosensorischen Symptomatik. Vor und nach der Operation wurden die Platin-Konzentrationen im Plasma und in den Erythrozyten bestimmt. Im weiteren Verlauf stellten wir eine Verbesserung der neurosensorischen Symptome mit der Abnahme der Platin-Konzentrationen fest.

Die therapeutischen Möglichkeiten beim metastasierten kolorektalen Karzinom haben sich gerade in den vergangenen Jahren durch die Kombinations-Chemotherapie-Protokolle mit Irinotecan (Campto) und Oxaliplatin (Eloxatin®) stark verbessert, so dass das mediane Gesamtüberleben auf etwa 20 Monate verlängert werden konnte. Oxaliplatin besitzt ein breites antitumorales Spektrum und weist in Kombination mit Fluorouracil (z. B. 5-FU „Lederle“) synergistische Wirkungen auf [1–3]. Dosislimitierend ist eine kumulative, periphere *neurosensorische Toxizität*, die durch Kälte getriggert wird. Unter der Therapie kommt es auch zu einer Kumulation des Platins in den Erythrozyten [4].

Die Kombination einer auf Oxaliplatin basierenden Chemotherapie mit einer anschließenden operativen Entfernung der Metastasen ist eine verbreitete therapeutische Strategie, um das Langzeitüberleben bei metastasierten kolorektalen Karzinomen zu verbessern [5, 6]. Eine Zunahme der neurosensorischen Toxizität, zu der es möglicherweise durch eine intraoperative Hämolyse und Freisetzung von Platin aus den Erythrozyten kommt, wurde bereits beschrieben [7].

Im Folgenden berichten wir über den Krankheitsverlauf, die neurosensorische Toxizität und Platin-Konzentrationen bei einem männlichen Patienten.

Fallbericht

Diagnose

Bei dem zum Diagnosezeitpunkt (10/2001) 48-jährigen Mann wurde ein Sigmakarzinom (**Abb. 1**), eine Leberme-

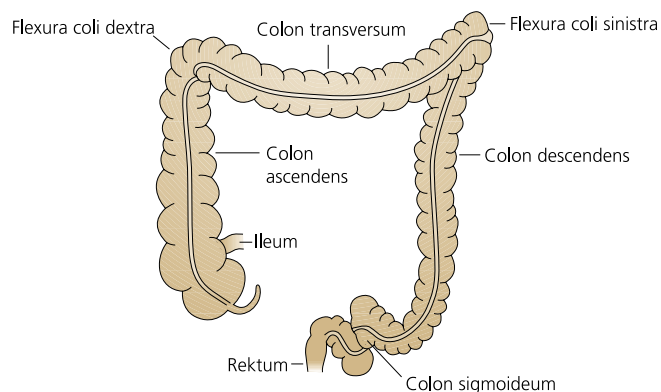


Abb. 1. Aufbau des menschlichen Kolons

tastasierung und eine solitäre randständige Lungenmetastase (1 cm) diagnostiziert (pT3c, pN2 [4/15], L1, V0, M1 [HEP, PUL], Stadium IV, **Tab. 1, 2**). Die Lebermetastasierung war so ausgedehnt, dass sie zunächst als nicht operabel galt.

Annette Junker, Sana Klinikum Remscheid GmbH, Apotheke, Burger Straße 211, 42859 Remscheid

Dr. Albrecht Kretzschmar, Abteilung Innere Medizin, Helios Klinikum Berlin, Robert Rössle Klinik, Charité Campus Buch, 13122 Berlin

Dr. Ulrike Böhm, Institut für Rechtsmedizin, Universität Leipzig, Johannisallee 28, 04103 Leipzig (Institutsleitung: Prof. Dr. W. J. Kleemann)

Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel, Institut für Pathologie der Universität Leipzig, Liebigstr. 26, 04103 Leipzig (Institutsleitung: Prof. Dr. Ch. Wittekind)

Dorothee Langenbahn, Dr. Anne Christin Pieck, Prof. Dr. Ulrich Jaehde, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Klinische Pharmazie, An der Immenburg 4, 53121 Bonn, E-Mail: u.jaehde@uni-bonn.de

Tumor-Stadieneinteilungen

Die Tumorausbreitung wird nach den Regeln der UICC (International Union Against Cancer, 1997) für Kolon- und Rektumkarzinome einheitlich klassifiziert. Die Prognose der Tumorkrankheit korreliert mit der Infiltration des Karzinoms in die Darmwand und seiner Ausdehnung in benachbarte Strukturen (T), dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N) und dem Auftreten von Fernmetastasen (M). Das exakte Ausmaß der Tumorausbreitung wird durch Indizes dieser Komponenten angegeben.

Prätherapeutisch wird die Klassifizierung der Tumorausbreitung im TNM-System aufgrund der klinischen, endoskopischen und röntgenologischen Untersuchungsbefunde als Basis für die Operationsplanung vorgenommen (Tab. 1). Da die Tumoren des Kolons und Rektums mit Ausnahme der tief sitzenden Rektumkarzinome der klinischen und palpatrischen Inspektion nicht zugänglich sind, ist die operative Exploration für die prätherapeutische TNM-Klassifizierung zugelassen worden. Die postoperative Beurteilung (pTNM) bezieht die patho-histologischen Befunde des Operationspräparats ein. Aus den T-, N- und M-Kategorien werden vier Tumor-Stadien abgeleitet (Tab. 2).

[www.tumorzentrum-freiburg.de]

Therapie

Nach einer Sigmarektumresektion wurden 12 Zyklen des FOLFOX4-Schemas appliziert (Tab. 3). Wegen anhaltender Neurotoxizität auch ohne Kälte wurde bereits im 10. Zyklus die Oxaliplatin-Dosis auf 75 % und in den letzten beiden auf 50 % reduziert. Der letzte Zyklus wurde vom 23. bis 25. Mai 2002 gegeben. Die kumulative Gesamtdosis von Oxaliplatin betrug 914 mg/m² bei einer Körperoberfläche von 2,1 m². Zu diesem Zeitpunkt zeigte der Patient bereits eine periphere Neurotoxizität Grad 3: Parästhesien im Bereich der Finger mit Beeinträchtigungen bei sensorisch abgestimmten Bewegungen, zum Beispiel beim Zuknöpfen von Hemden, sowie Parästhesien und Taubheit der Füße, insbesondere der Fußballen und der Zehen. Allerdings war noch ein Gehen von ein bis eineinhalb Stunden mit kurzen Pausen bei leichter Unsicherheit möglich [8].

Am 27. Juni 2002 begannen wir mit Hilfe der flammenlosen Atomabsorptionsspektrometrie mit den Platin-Messungen in Plasma und Vollblut [9]. Dabei wurden die Platin-Konzentrationen in den Erythrozyten (C_e) mit Hilfe der Konzentrationen im Vollblut (C_b) und im Plasma (C_p) und dem Hämatokrit (Hkt) nach folgender Gleichung berechnet:

$$C_e = \frac{C_b - C_p \cdot (1 - Hkt)}{Hkt}$$

Die gemessenen Platin-Konzentrationen sind in **Tabelle 4** zusammengestellt. Etwa fünf Wochen nach Beendigung der Chemotherapie stellten wir immer noch relativ hohe Platin-Konzentrationen vor allem in den Erythrozyten fest.

Tab. 1. TNM/p-TNM*-Klassifikation [nach Leitlinien zum kolorektalen Karzinom des Tumorzentrums Freiburg, www.tumorzentrum-freiburg.de]

T Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
N Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nach regionärer Lymphadenektomie von mindestens 12 Lymphknoten
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

* pTNM = postoperative Beurteilung (patho-histologische Befunde des Operationspräparats werden einbezogen)

Die Tumorklassifikation im Fallbeispiel bedeutet:

pT3c: Der Primärtumor reichte 1,2 cm weit in das perirektale Fettgewebe (T3 = Tumor infiltriert das perirektale Fettgewebe; c = Infiltrations-tiefe 0,5 bis 1,5 cm)

pN2 (4/15): Von 15 untersuchten Lymphknoten des Resektats waren 4 infiltriert

L1: Es bestand eine Lymphgefäßinfiltration

V0: Es bestand keine Infiltration von Blutgefäßen

M1 (HEP, PUL): Tumormetastasen in Leber (HEP) und Lunge (PUL)

Tab. 2. Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (UICC 1997)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Operative Entfernung der Lebermetastasen

Am 9. Juli 2002 wurde eine erweiterte halbseitige Entfernung der Leber rechts mit Entfernung der Segmente V bis VIII und teilweiser Entfernung des Segments IV durchgeführt. Die Leberresektion dauerte insgesamt 2¾ Stunden. Die Gesamtbilirubin-Konzentration betrug vor der Operation 16,9 mmol/l und stieg am ersten postoperativen Tag auf 40,1 mmol/l, was mit einer ausgeprägten Hämolyse unter der Ope-

Tab. 3. FOLFOX4-Regime

0–2 h	2–4 h	4–24 h	24–26 h	26–48 h
Oxaliplatin 85 mg/m ²	Calciumfolinat 200 mg/m ²	Fluorouracil-Bolus 400 mg/m ² dann: Fluorouracil-Infusion 600 mg/m ²	Calciumfolinat 200 mg/m ²	Fluorouracil-Bolus 400 mg/m ² dann: Fluorouracil-Infusion 600 mg/m ²

ration zu erklären sein könnte. Der deutliche LDH-Anstieg (Lactatdehydrogenase) sowie der Abfall von GGT (Gamma-Glutamyltransferase) und alkalischer Phosphatase stützen diese Hypothese (Tab. 5). Der Verlauf der Gesamtbilirubin-Konzentrationen im Plasma im Vergleich zu den gemessenen Platin-Konzentrationen ist in **Abbildung 2** dargestellt.

Verlauf nach der Operation

Der postoperative Verlauf war zunächst komplikationslos. Bei Gehversuchen traten Schmerzen in den Füßen auf, die Symptome der Neuropathie waren stärker ausgeprägt als vor der Operation. Am 10. postoperativen Tag wurde der Patient entlassen, zwei Tage später klagte er jedoch über Bauchschmerzen und einen verschlechterten Allgemeinzustand, weshalb er erneut stationär aufgenommen wurde. Am 15. Tag nach der Operation wurde ein Abfall des Hämatokrits auf 0,31, der Hämoglobin-Konzentration auf 6,6 mmol/l und der Erythrozytenzahl auf $3,39 \cdot 10^{12}/l$ festgestellt, sonographisch war in der Bauchhöhle freie Flüssigkeit nachweisbar. Die Gesamtbilirubin-Konzentration war auf 59,9 µmol/l gestiegen. Diese Veränderung der Laborparameter ist anders zu beurteilen als die Veränderungen direkt nach der Operation, da nun die direkte Bilirubin-Konzentration und die alkalische Phosphatase erhöht waren, während LDH nicht angestiegen war. Der Grund für diese unterschiedlichen Veränderungen der Laborparameter ist unklar. Während der ersten Gehversuche trat jedoch eine erneute Verschlimmerung der neurosensorischen Symptome auf. Die Füße waren extrem kontaktempfindlich, der Patient empfand eine leichte Fußmassage bereits als schmerzvoll. Seiner Beschreibung zufolge hätten die Füße „wie Feuer gebrannt“. Zu Beginn lag die maximale Strecke, die der Patient zurücklegen konnte, bei 20 m, während der darauf folgenden Tage konnte sie langsam ausgedehnt werden.

Tab. 5. Ausgewählte Labordaten (LDH = Lactatdehydrogenase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, AP = Alkalische Phosphatase, n. b. = nicht bestimmt, fettgedruckt: Tage mit Verstärkung der neurosensorischen Toxizität)

Postoperativer Tag	Datum	Bilirubin [µmol/l]			LDH [µkat/l]	GGT [µkat/l]	AP [µkat/l]
		Gesamt	Direkt	Indirekt			
Normbereiche		2,0–20,5	< 5,1	< 15,4	4,0–8,0	0,13–1,02	< 5,16
-1	08.07.02	16,9	n. b.	n. b.	6,93	4,60	6,28
0	09.07.02	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
1	10.07.02	40,1	18,8	21,3	n. b.	3,02	4,16
2	11.07.02	37,4	16,1	21,3	10,3	2,93	4,52
3	12.07.02	48,7	n. b.	n. b.	7,70	2,90	4,69
6	15.07.02	85,1	n. b.	n. b.	7,14	3,90	6,99
9	18.07.02	48,7	n. b.	n. b.	6,64	3,43	8,44
15	24.07.02	59,9	45,4	14,5	5,53	2,24	9,14
16	25.07.02	20,8	12,0	8,8	6,60	2,51	10,88
20	29.07.02	20,8	12,0	8,8	n. b.	4,12	15,44

Tab. 4. Platin-Konzentrationen in Plasma, Vollblut und Erythrozyten (n. b. = nicht berechenbar, * = unter der Bestimmungsgrenze)

Datum	Platin-Konzentrationen in		
	Plasma [µg/l]	Vollblut [µg/l]	Erythrozyten [µg/l]
27.06.02	161,1	453,9	887,6
01.08.02	40,4	89,9	163,2
03.09.02	19,2	< 30*	n. b.
08.10.02	9,1	< 30*	n. b.

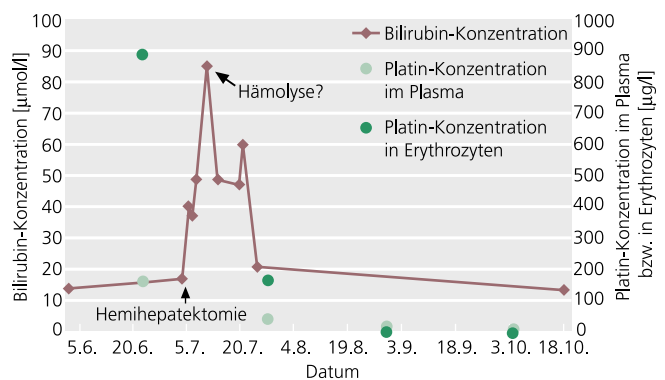


Abb. 2. Verlauf der Plasmakonzentrationen von Gesamtbilirubin sowie der Plasma- und Erythrozyten-Konzentrationen von Platin

Erklärungsversuch für die verstärkte Neurotoxizität

Da an den Tagen während und direkt nach der Verschlechterung der neurosensorischen Symptome keine Blutproben abgenommen wurden, liegen für diesen Zeitpunkt keine Messwerte für die Platin-Konzentration im Plasma vor. Jedoch war bei erhöhter Bilirubin-Konzentration immer auch eine verstärkte Neurotoxizität zu beobachten. Direkt nach der Operation könnte durch die Hämolyse Platin aus den Erythrozyten freigesetzt worden sein, wie in der Literatur bereits

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Deutscher Apotheker Verlag, Download von: www.medmopharm.de

beschrieben [7]. Am 23. postoperativen Tag und somit 10 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie betrug die Platin-Konzentration im Plasma nur noch 25 % des Messwertes etwa 5 Wochen nach der Chemotherapie. In den Erythrozyten war die Platin-Konzentration auf 20 % gefallen, was durch zwei Bluttransfusionen während der postoperativen Komplikationen zu erklären ist.

Im weiteren Verlauf konnten wir die Abnahme der Platin-Konzentration in den Erythrozyten und die Verbesserung der neurosensorischen Symptomatik verfolgen. Die ohne Pause zu bewältigende Gehstrecke betrug zum Zeitpunkt der zweiten Blutabnahme (23. postoperativer Tag) etwa 500 m.

Weiterer Krankheitsverlauf

Eine Anschlussheilbehandlung (AHB) brachte auch durch physiotherapeutisches Training deutliche Besserung: 9 Tage nach Beginn der AHB (33. postoperativer Tag) war bereits wieder ein zweistündiger Spaziergang mit kleinen Pausen ohne Schmerzen, allerdings mit einem Taubheitsgefühl in den Füßen möglich. Dieses Taubheitsgefühl in den Fingerbeeren und Zehen wich dann einem starken Kribbeln. Es bestand keine Funktionseinbuße durch die Neuropathie mehr. Zwischen Mitte August und Mitte September war dann subjektiv keine Besserung mehr zu verzeichnen. Parästhesien in den Fingerbeeren und vom Fußballen hin zu den Zehen stärker werdend waren immer noch vorhanden.

Mitte September waren die Tumormarker unauffällig. Ein Computertomogramm des Abdomen einschließlich der Leber war ohne pathologischen Befund.

Supportivtherapie gegen die Neurotoxizität

Seit Beginn der Chemotherapie wurde die Neuropathie mit Vitamin-B-Komplex (3 x täglich), am Ende der Chemotherapie zusätzlich mit Cytidin-5'-monophosphat/Uridin-5'-monophosphat (Keltican[®], 2 x täglich) behandelt.

Schlussfolgerungen

Nach der Resektion der Metastasen (hier: Hemihepatektomie) konnten wir bei unserem Patienten zweimal eine Verstärkung der Oxaliplatin-induzierten Neurotoxizität beobachten: sofort nach der Operation und zwei Wochen danach. Die Ursachen

Buchtipps

Lehrbuch der Klinischen Pharmazie. Von U. Jaehde, R. Radziwill, S. Mühlebach und W. Schunack (Hrsg.). 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2003.

dafür sind noch unklar. Eine mögliche Erklärung ist, dass vorher kumuliertes Platin durch Hämolyse aus den Erythrozyten freigesetzt wurde. Da die Kombination von Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie und nachfolgender Resektion der Metastasen bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eine wichtige Behandlungsoption darstellt, sollte diese Beobachtung in klinischen Studien untersucht werden. Wichtig wäre es vor allem, die Platin-Konzentrationen direkt nach der Operation zu bestimmen und mit den präoperativen Konzentrationen zu vergleichen.

Literatur

1. Simpson D, Dunn C, Curran M, Goa KL. Oxaliplatin: a review of its use in combination therapy for advanced metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2003;63:2127-56.
2. De Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
3. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-47.
4. Junker AM, Pieck AC, Wehmeier A, Jaehde U. Interindividual differences in oxaliplatin pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:569-70.
5. Gill S, Goldberg RM. First-line treatment strategies to improve survival in patients with advanced colorectal cancer. *Drugs* 2004;64:27-44.
6. Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 2:ii13-16.
7. Gornet JM, Savier E, Lokiec F, Cvitkovic E, et al. Exacerbation of oxaliplatin neurosensory toxicity following surgery. *Ann Oncol* 2002;13:1315-8.
8. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, et al. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994;35:304-11.
9. Kloft C, Appelius H, Siegert W, Schunack W, et al. Determination of platinum complexes in clinical samples by a rapid flameless atomic absorption spectrometry assay. *Ther Drug Monit* 1999;21:631-7.