

KOLOREKTALKARZINOM

# 1/2 Aktueller Stellenwert der medikamentösen Therapie beim Kolorektalkarzinom



Dr. Gudrun Resch, Univ.-Prof. Prim. Dr. Josef Thaler

Das kolorektale Karzinom ist mit fast 5.000 Neuerkrankungen pro Jahr nach dem Brustkrebs der zweithäufigste maligne Tumor bei der Frau und nach dem Bronchial- und dem Prostatakarzinom der dritthäufigste Tumor beim Mann in Österreich. Das entspricht einer jährlichen Inzidenz zwischen 50 und 60 pro 100.000 Einwohner oder 15% aller Krebserkrankungen. Oft wird die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Entscheidend für die Prognose und die Therapieoptionen ist das Ausbreitungsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Die schematische Darstellung in Abbildung 1 spiegelt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren je nach Tumorstadium wider. Während für lokoregionale Stadien (UICC I-III oder Dukes A-C) die Operation mit kurativen Ziel im Zentrum des therapeutischen Vorgehens steht und durch (neo-) adjuvante Therapiemaßnahmen ergänzt

wird, steht die systemische Therapie im metastasierten Stadium (UICC IV oder Dukes D) im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen.

### Prävention

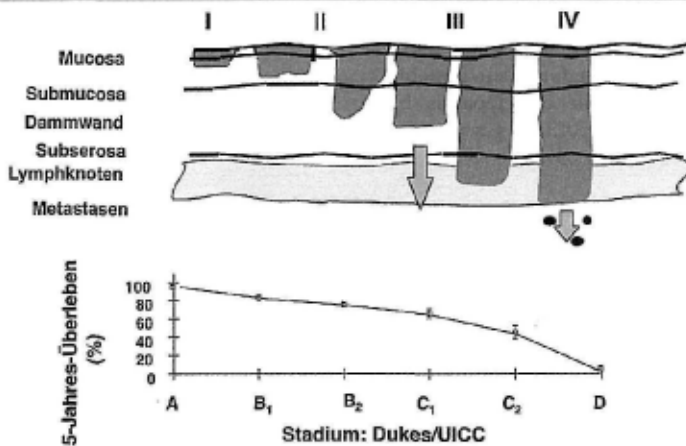
Genetische und epidemiologische Studien zeigen, dass ein Kolorektalkarzinom durch komplexe Interaktion zwischen genetischen Risikofaktoren und Umweltfaktoren entsteht. Zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms sollten regelmäßige körperliche Tätigkeiten durchgeführt werden sowie eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen angestrebt werden (< 25 BMI). Zwei Kohortenstudien konnten zeigen, dass bereits 30 bis 60 Minuten tägliche moderate körperliche Aktivität mit einem verringerten Karzinom- und

Rezidivrisiko einhergeht. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist eine Fehlernährung. Zuviel Fett und Cholesterin in der Ernährung führt zu einer erhöhten Produktion und hepatischen Ausscheidung von Gallensäuren. Der vermehrte Anfall der Gallensäure im Darm übt eine karzinogene Wirkung aus. Insbesondere der tägliche Genuss von rotem Fleisch (Rind, Schwein, Lamm) erhöht das Darmkrebsrisiko, täglicher Fischgenuss hingegen senkt das Risiko. Eine höhere Zufuhr von Obst und Gemüse sowie Reduktion von Alkohol und Nikotin leisten ebenso einen Beitrag zur Risikoreduktion. Derzeit liegen keine gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch erhöhte Zufuhr von Kalzium,  $\beta$ -Carotin, Vitamin A, Folsäure und Selen vor.

### Vorsorgeuntersuchungen

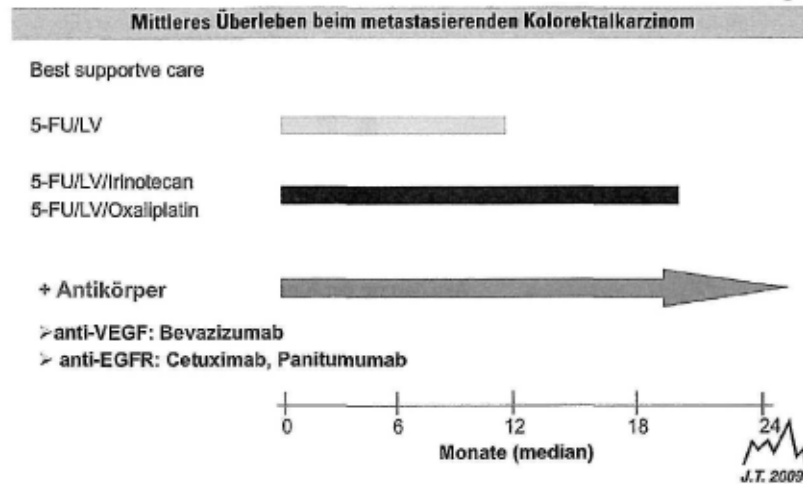
Einen wichtigen Stellenwert zur Früherkennung des Dickdarmkrebses ist die Vorsorgeuntersuchung. Durch Screeninguntersuchungen kann die Erkrankung nicht nur in einem frühen, heilbaren Stadium erkannt werden, sondern auch bei Entdeckung und Entfernung von Polypen verhindert werden. Die Koloskopie ist die sensitivste Methode. Es wird eine Stuhltestung auf okkultes Blut jährlich ab dem 40. Lebensjahr empfohlen. Aus drei aufeinander folgenden Stuhlgängen sollten je zwei Proben pro Stuhlgang auf okkultes Blut getestet werden. Ein positives Testergebnis erfordert eine endoskopische Untersuchung des gesamten Magen-Darm-Traktes. Eine Dickdarmspiegelung sollte ab dem 50. Lebensjahr alle zehn Jahre durchgeführt werden.

Abbildung 1  
 Kolorektales Karzinom: Stadium und Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren



J.T. 2009

Abbildung 2



Für Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom ist das Risiko zwei- bis dreifach erhöht. Das Risiko steigt, wenn der Indexpatient vor dem 45. Lebensjahr oder mehr als ein Verwandter ersten Grades von einem Dickdarmkrebs betroffen sind. Verwandte zweiten Grades haben ein leicht erhöhtes Karzinomrisiko. Verwandte ersten Grades sollten in einem Lebensalter, das zehn Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms des Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden. Die Dickdarmspiegelung sollte mindestens alle zehn Jahre wiederholt werden. Zu den Hochrisikopatienten zählen auch Patienten, die an Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn leiden. Auch hier ist eine frühzeitige, regelmäßige Koloskopie empfehlenswert.

### Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

Eine adjuvante Chemotherapie im Stadium III verlängert signifikant das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Weiterhin unklar ist jedoch der Stellenwert der adjuvanten Behandlung im Stadium II.

#### UICC-Stadium I (T1,2, N0,M0)

Im Stadium I reicht eine alleinige Operation mit kurativer Intention sowie engmaschige Verlaufskontrollen aus. Eine adjuvante Chemotherapie ist nicht indiziert.

#### UICC-Stadium II (T3,4, N0,M0)

Das Rezidivrisiko mit alleiniger Operation liegt bei nur 20–25%. Der Stellen-

wert der adjuvanten Chemotherapie ist derzeit noch unklar. Die absolute Rezidivrisikoreduktion durch eine 5-FU-haltige Chemotherapie beträgt 3–5%, mit nur einem marginalen Überlebensvorteil von 1–5%. Es wird daher die adjuvante Chemotherapie nicht standardmäßig für alle Patienten im Stadium II empfohlen. Nach den ASCO-Empfehlungen 2004 und den ESMO-Guidelines 2008 sollte eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II in bestimmten Risikosituationen (Perforation, T4-Stadium, G3-Tumor, < 12 untersuchte Lymphknoten, Gefäßinvasion, Lymphangiosis, hohe CEA-Spiegel) mit dem Patienten diskutiert werden.

Unserer Meinung nach sehen wir die Datenlage als ausreichend um nodal-negative Patienten mit diesen Hochrisikofaktoren und fehlenden Komorbiditäten zu einer Behandlung mit 5-FU/LV (De Gramont-Schema) oder Capecitabine zu raten.

#### UICC-Stadium III (Tx, N1,2, M0)

Mit der Veröffentlichung der amerikanischen Intergroup-Studie an über 900 Patienten durch Moertel et al. im Jahr 1990 wurde die adjuvante Chemotherapie mit 5-FU + Levamisol über zwölf Monate zum Standard im Stadium III des Kolonkarzinoms. Nachfolgende Studien zeigten eine gleiche Wirksamkeit einer sechsmonatigen 5-FU-Bolus- + -Leucovorin-Therapie (Mayo-Clinic-Schema) wie das zwölfmonatige Moertel-Schema. Die Rezidivrate kann um 30–40% gesenkt werden und das 5-Jahresüberleben um 20–30% gesteigert werden. Vergleiche von 5-FU-Bolus-Schemata mit infusionalen 5-FU zeigten eine gleich gute

Wirksamkeit, bei jedoch gesteigerter Toxizität beim 5-FU-Bolus-Schema. Infusionale 5-FU-Therapien werden deshalb standardmäßig eingesetzt (z.B. De-Gramont-Schema). Capecitabine, ein orales 5-FU-Prodrug, hat sich als mindestens genauso effektiv und weniger toxisch wie Bolus-5-FU/LV erwiesen.

Erst kürzlich konnte durch Zugabe von Oxaliplatin (FOLFOX-4) eine 4–6%-ige Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens als auch ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben im Stadium III erreicht werden. Aufgrund dieser Ergebnisse gilt FOLFOX-4 (5-FU, LV, Oxaliplatin) als Standard zur adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III. Bei Risiko für höhere Toxizitäten oder sonstige Kontraindikation gegen Oxaliplatin sind infusionale 5-FU/LV-Regime- (De Gramont) und Capecitabine-Therapiealternativen in der adjuvanten Behandlung anzuraten.

### (Neo)adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

Beim Rektumkarzinom besteht neben dem Risiko der Fernmetastasierung das besondere Problem des Lokalrezidivs. In konsekutiven Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine postoperative Strahlentherapie die Lokalrezidivrate, durch die adjuvante Chemotherapie die Fernmetastasierungsrate, gesenkt werden kann. Bereits Anfang der 90-iger Jahre konnte deshalb die kombinierte Radiochemotherapie (RCT) mit 5-FU (am besten als kontinuierliche Infusion appliziert) als Standard in der adjuvanten Therapie für die Stadien II + III etabliert werden. Damit kann die Rezidivrate gesenkt und das Überleben signifikant verlängert werden.

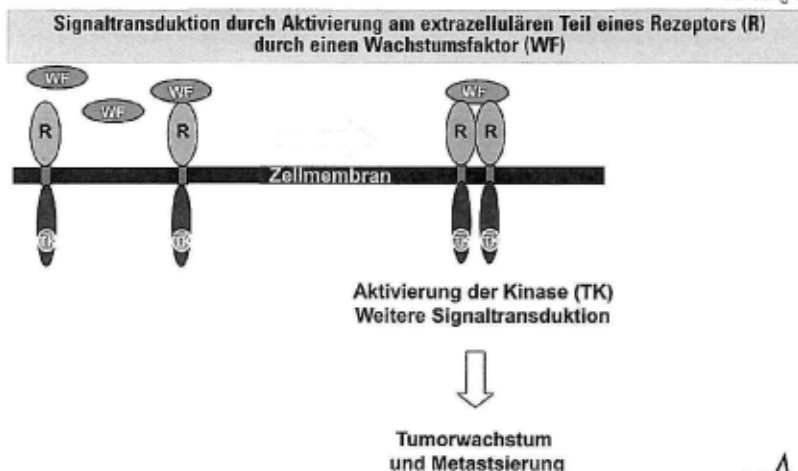
Ausgehend von den Ergebnissen bei primär inoperablen Patienten wurde besonders von europäischen Arbeitsgruppen die neoadjuvante Radiotherapie und Radiochemotherapie bei Patienten mit operablen Rektumkarzinomen entwickelt. Jüngste Daten belegen klar, dass die neoadjuvante der adjuvanten RCT hinsichtlich Lokalrezidivrate und auch hinsichtlich Toxizität überlegen ist.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass für Patienten mit Rektumkarzinom im klinischen Stadium T3, T4 die neoadjuvante RCT (RT), gefolgt von Operation und adjuvanter Chemothera-



**KOLOREKTALKARZINOM**

Abbildung 3



J.T. 2009

pie, die heutige Standardtherapie darstellt. Ausführliche Konsensempfehlungen zur Diagnostik und interdisziplinären Therapie des Rektumkarzinoms wurden von der ABCSG (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) gemeinsam mit den relevanten österreichischen Fachgesellschaften erarbeitet (siehe WIKliWo 117/4:154-171; 2005 oder ABCSG-Homepage).

**Kolorektales Karzinom im Metastasenstadium**

**Chirurgische Resektion und ablativ Verfahren**

Im Unterschied zu fast allen anderen Malignomen kann beim kolorektalen Karzinom mit resektablen Lebermetastasen durch die alleinige chirurgische Entfernung und/oder ablativ Verfahren in 25–30% eine Kuration erzielt werden. Grundlage dafür ist, dass die Metastasierung beim kolorektalen Karzinom primär über den Pfortaderkreislauf in die Leber und erst später über den systemischen Kreislauf erfolgt. Entscheidende Faktoren für eine Kuration sind das Vorliegen von wenigen (< 4) Herden, eine maximale Metastasengröße von < 5 cm, das Fehlen von extrahepatischen Metastasen, ein längeres Intervall (> 2 Jahre) zwischen Primäroperation und Lebermetastasierung sowie ein niedriger Wert des Tumormarkers CEA. In vorwiegend retrospektiven Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass bei isolierter Lebermetastasierung, die primär als nicht resektabel eingestuft wurde, nach einer systemischen Chemotherapie bei einem Teil der Patienten die chirurgische Entfernung möglich wurde. Diese Patienten hatten in der Folge ein ähnliches Langzeitergebnis wie die primär resektablen.

Insgesamt sollte daher im Stadium IV mit isoliertem Organbefall (Leber > Lunge > andere) immer die Möglichkeit einer radikalen chirurgischen Resektabilität geprüft werden. Laut einer kürzlich veröffentlichten Studie wird durch eine zusätzliche perioperative Gabe von FOLFOX-4 die Rezidivrate gesenkt.

**Palliative Chemotherapie**

Ein kurativer Ansatz ist im metastasierten Stadium leider nur bei 5–10% aller Patienten möglich, sodass für die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit kolorektalem Karzinom der Therapieansatz palliativ ist. Die wirksamsten Chemothe-

rapeutika beim kolorektalen Karzinom sind das seit über 30 Jahren in dieser Indikation etablierte Fluorouracil (5-FU) sowie die neueren Substanzen Irinotecan und Oxaliplatin. In letzter Zeit konnte durch Zugabe von monoklonalen Antikörpern gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) in Kombination mit Chemotherapie oder sogar als Monotherapie eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeit erzielt werden.

**5-Fluoruracil (5-FU)**

5-Fluorouracil wurde bereits 1957 entwickelt. Es handelt sich um ein fluoriniertes Uracil-Analogon, das als Prodrug erst intrazellulär zu seinen aktiven Formen metabolisiert wird. Ein Metabolisierungsprodukt von 5-FU (5-FdUMP) bindet in der Zelle an ein Schlüsselenzym der DNA-Biosynthese, die Thymidilatsynthase (TS). Dadurch wird die DNA-Synthese und in der Folge die weitere Zellteilung der Tumorzellen gehemmt. Ein zweiter Weg der 5-FU-Wirkung ist der Einbau als falsche Base in die RNA und damit die Hemmung kritischer Zellfunktionen. Wir wissen heute, dass dieser zweite Wirkmechanismus über die RNA-Hemmung vor allem bei hohen 5-FU-Spiegeln (Bolusgabe) dominiert, während die Hemmung der DNA-Synthese bei länger anhaltenden, niedrigen 5-FU-Spiegeln (kontinuierliche Infusion) die entscheidende Rolle spielt. 5-FU „ist“ somit zwei verschiedene Medikamente mit nur partieller Kreuzresistenz und unterschiedlichem Toxizitätsprofil. Die Wirkung des 5-FU wird somit in starkem Maße von der Applikationsart

beeinflusst. Große Vergleichsstudien zeigen eine höhere Ansprechrate und in einer Metaanalyse auch ein geringfügig verlängertes Überleben (11,3 vs. 12,1 Monate) zugunsten der kontinuierlichen Infusion. Entscheidender ist jedoch der Unterschied im Nebenwirkungsprofil. Die kontinuierliche Infusion ist hochsignifikant weniger hämatotoxisch als die Bolusgabe, hat jedoch häufiger das Hand-Fuß-Syndrom zur Folge. In den letzten drei Jahrzehnten wurde versucht die Wirksamkeit von 5-FU durch Kombination mit Leukovorin (LV), Methotrexat oder Interferon- $\alpha$  zu erhöhen. Dies ist durch alle drei Substanzen gelungen, das günstigste Nebenwirkungsprofil hat LV zum Routinepartner von 5-FU gemacht. LV stabilisiert die Bindung von 5-FdUMP an die TS und verstärkt damit die Wirkung von 5-FU.

Insgesamt haben sich kontinuierliche (z.B. Ardan-Schema) oder Hybrid-Schemata (z.B. De-Gramont-Schema) in der klinischen Routine vor allem auf Grund der besseren Verträglichkeit durchgesetzt.

**Orale 5-FU-Prodrugs**

Da 5-FU nur intravenös verabreicht werden kann, gibt es schon seit vielen Jahren intensive Anstrengungen, so genannte „Prodrugs“ zu finden, welche oral resorbiert und dann im Körper in 5-FU umgewandelt werden können. Mit UFT und Capecitabine sind mittlerweile zwei Substanzen zugelassen, welche diese Bedingung erfüllen. In Studien wurde gezeigt, dass ihre Wirkung beim metastasierenden kolorektalem Karzinom und in der adjuvanten Situation vergleichbar mit einem

**KOLOREKTALKARZINOM**

5-FU-Bolusschema (Mayo-Protokoll) ist. Capecitabine zeigt in diesen Studien sogar eine höhere Ansprechrate und kommt damit in den Wirkungsbereich von kontinuierlichen 5-FU-Schemata. Die Besonderheit dieser Substanz liegt dabei im letzten Metabolisierungsschritt der Umwandlung von Capecitabine in 5-FU. Dieser Schritt erfolgt intrazellulär durch das Enzym Thymidinphosphorylase. Da dieses Enzym in Tumorzellen in fünf- bis sechsfach höherer Konzentration als in normalen Zellen vorliegt, kommt es zu einer gewissen tumorselektiven Wirkung. Insgesamt ersetzen die oralen 5-FU-Präparate mehr und mehr die kontinuierlichen 5-FU-Infusionen. Dosislimitierende Toxizitäten sind das Hand-Fuß-Syndrom (Schmerzen, Rötung, Schuppung und Schwellung an den Händen und Füßen) sowie Durchfall.

**Irinotecan (CPT-11)**

Irinotecan hemmt das für die DNA-Synthese wichtige Enzym Topoisomerase-1. Durch Bindung von Irinotecan an diesem Enzym werden irreversible Strangbrüche induziert und die DNA-Replikation und die Bildung von mRNA gestört. Nach erfolgreichem Nachweis seiner Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie beim metastasierten Kolonkarzinom wurde Irinotecan in Kombination mit 5-FU/LV in der Erstlinientherapie untersucht. In zwei großen prospektiv randomisierten Studien mit insgesamt über 1.000 Patienten wurde die Überlegenheit der 5-FU/LV/Irinotecan-Kombination (FOLFIRI) im Vergleich zu 5-FU/LV klar belegt. Überlegenheit bedeutet dabei Verdopplung der Ansprechrate, Verlängerung der Dauer des Ansprechens und Verlängerung des Überlebens. Die Nebenwirkungsrate der Irinotecan-Kombination ist zwar relevant (Diarrhoe und Neutropenie), aber beherrschbar und durch die höhere Ansprechrate hinsichtlich der Lebensqualität mehr als kompensiert. Unmittelbar nach der Infusion tritt häufig ein akutes cholinerges Syndrom mit Durchfall, Bauchkrämpfen und Speichelfluss auf, weshalb prophylaktisch ein Parasympatholytikum (Atropin 0,25 mg s.c.) verabreicht wird. Akute Diarrhoe oder in 30% der Fälle auftretende verzögerte Diarrhoe sind durch adäquate Behandlung mit Loperamid beherrschbar.

**Oxaliplatin**

Das Platinderivat Oxaliplatin bindet vor allem an guaninhaltige Nucleotide der DNA, wodurch Quervernetzungen

induziert werden. In der Erstlinientherapie führt Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/LV zu Ansprechraten vergleichbar mit der 5-FU/LV/Irinotecan-Kombination. Das Nebenwirkungsspektrum von Oxaliplatin ist verglichen mit den anderen Platinen günstig, limitierend ist allerdings auch bei dieser Substanz die kumulative Neurotoxizität. Parästhesien werden häufig durch Kälteexposition ausgelöst und treten vor allem an den Extremitäten und perioral auf. Diese Symptome sind meist selbstlimitierend. Persistierende periphere Neuropathien mit funktioneller Einschränkung der Feinmotorik und Sensibilität treten mit zunehmender kumulativer Oxaliplatinosis auf. Durch eine rechtzeitige Dosisreduktion oder Pausierung von Oxaliplatin ist die Neuropathie bei ca. 80% der Fälle innerhalb von mehreren Monaten reversibel.

**Antikörpertherapie**

Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern hat in den letzten Jahren die Behandlungsmöglichkeiten des kolorektalen Karzinoms entscheidend verbessert. Nachfolgend eine Übersicht derzeit verwendeter Antikörper mit Wirkprinzip und wichtigsten Daten zur klinischen Wirksamkeit.

**Rezeptormoleküle und Wachstumsfaktoren**

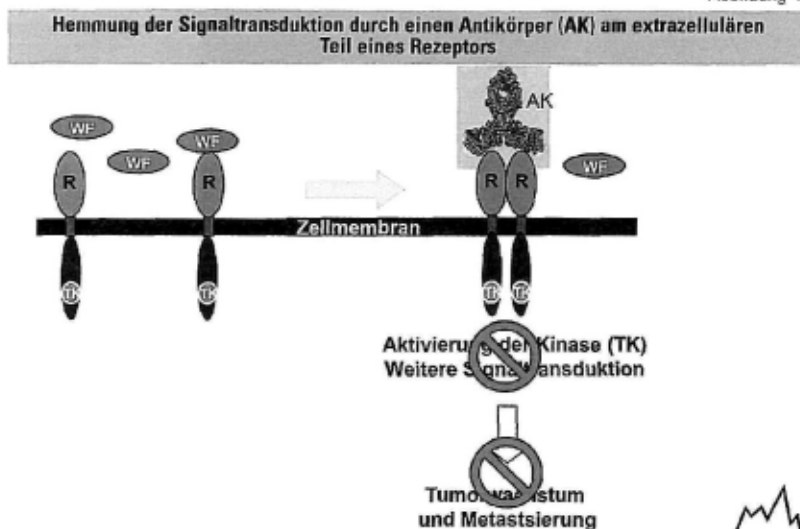
Die Funktion und das Wachstum normaler Körperzellen werden durch Botenstoffe reguliert. Bestimmte Botenstoffe, so genannte Wachstumsfaktoren, binden

sich an Empfänger-moleküle (Rezeptoren) an der Außenseite der Zellmembran und können dadurch Signale in das Innere der Zelle senden und diese zur Zellteilung anregen. Wie in Abbildung 3 dargestellt, führt die Bindung des Wachstumsfaktors an den extrazellulären Anteil des Rezeptors zum Zusammenrücken der beiden Dimere des Rezeptors und damit zur Aktivierung der Tyrosinkinase (TK) am intrazellulären Anteil des Rezeptors. Durch diese aktivierte TK werden weitere intrazelluläre Signalwege und in der Folge verschiedene Zellfunktionen beeinflusst. Fehlsteuerungen solcher Signalwege bei Krebszellen tragen wesentlich zum Wachstum und zur Ausbreitung der Krebserkrankung bei.

**Antikörper gegen Rezeptormoleküle: Cetuximab, Panitumumab**

Durch monoklonale Antikörper wird in der Krebstherapie ganz gezielt versucht, die fehlgesteuerten und meistens dadurch aktivierten Signalwege zu blockieren. Ein typisches Beispiel einer solchen Blockade ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Der Antikörper bindet an den extrazellulären Anteil des Rezeptors, verhindert damit das Andocken des Wachstumsfaktors und damit auch die Aktivierung der intrazellulären TK. Beim kolorektalen Karzinom ist der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) in 80-90% verstärkt exprimiert. Die monoklonalen Antikörper Cetuximab und Panitumumab blockieren diesen Rezeptor und führen bei einem Teil der Patienten selbst bei Versagen aller sonstigen Therapiemaßnahmen

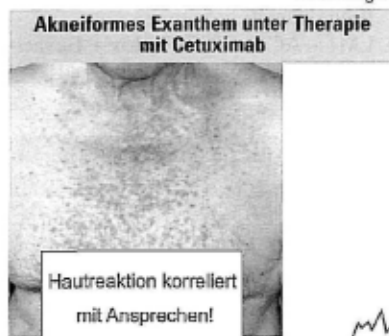
Abbildung 4



J.T. 2009



Abbildung 5



für eine bestimmte Zeit zu einer Tumorkontrolle. Eine gegen den EGFR-Signalweg gerichtete Therapie des kolorektalen Karzinoms ist jedoch nur bei Patienten erfolgversprechend, deren Tumor den Wildtyp des KRAS-Gens aufweist. Diese Konstellation trifft statistisch gesehen auf 60% aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom zu. Bei Patienten mit einem mutierten KRAS-Gen ist das Ras-Signalprotein daueraktiviert, unabhängig davon, ob EGFR stimuliert oder therapeutisch gehemmt ist. Trotz einer Anti-EGFR-Therapie bleibt deshalb bei Patienten mit einem mutierten KRAS-Gen das Ras-Signalprotein aktiviert, der Tumor spricht nicht auf die Behandlung an.

Cetuximab ist bereits Teil der Standardtherapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms. Aufgrund der Daten der BOND-Studie (Cetuximab alleine vs. Cetuximab + Irinotecan) wurde Cetuximab 2004 in Kombination mit Irinotecan nach Progression einer Irinotecan-haltigen Therapie bei EGFR-exprimierendem metastasierten Kolorektalkarzinom zugelassen. 2008 erfolgte die Zulassungserweiterung in Kombination mit einer Chemotherapie in der Erstlinientherapie. Panitumumab ist in Europa als Monotherapie bei Versagen von der Standardchemotherapie beim fortgeschrittenen Kolonkarzinom ohne Nachweis einer KRAS-Mutation zugelassen.

Als Nebenwirkungen dieser Antikörper sind selten allergische Reaktionen, Diarrhoe und akneiforme Hautreaktion zu beobachten. Die gravierendste Nebenwirkung ist die Hauttoxizität, die auf die hohe EGFR-Expression der Haut zurückzuführen ist. Interessant dabei ist, dass das Auftreten von Hautreaktionen (Abbildung 5) mit dem Tumoransprechen korreliert. Allergische Reaktion treten häufiger beim chimären monoklonalen Antikörper Cetuximab als

beim voll humanisierten monoklonalen Antikörper Panitumumab auf. Erst kürzlich konnte in einer von uns durchgeführten retrospektiven Analyse gezeigt werden, dass Panitumumab nach einer allergischen Reaktion auf Cetuximab eingesetzt werden kann.

#### Antikörper gegen Angiogenese: Bevacizumab

Eine besondere Form einer Antikörpertherapie stellt die Blockade der Gefäßneubildung (Angiogenese) dar. Jeder Tumor benötigt ab einer bestimmten Größe zum weiteren Wachstum neue Blutgefäße, die ihn versorgen. Dazu produzieren Tumorzellen bestimmte lösliche Faktoren, welche die Angiogenese stimulieren. Ein entscheidender Faktor für die Angiogenese ist der VEGF (vascular endothelial growth factor). Eine klinisch nachgewiesene, sehr wirksame Form der „Anti-Angiogenese“ konnte durch den humanisierten monoklonalen Antikörper Bevacizumab gezeigt werden. Dieser Antikörper bindet sich spezifisch an den VEGF, so dass dieser Wachstumsfaktor den VEGF-Rezeptor nicht stimulieren kann und damit die Angiogenese blockiert ist. Beim metastasierenden kolorektalen Karzinom konnte gezeigt werden, dass Bevacizumab allein wenig Effekt hat, aber in Kombination die Wirksamkeit der verschiedenen etablierten Chemotherapien deutlich steigern kann. Dieser Antikörper wird daher routinemäßig in der Erstlinien- oder Zweitlinientherapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms eingesetzt. Als Nebenwirkungen dieses Antikörpers sind eine Hypertonie, allergische Reaktionen und Darmperforationen (selten) zu beobachten. Der Antikörper sollte erst vier bis sechs Wochen nach einem chirurgischen Eingriff verabreicht werden, um Wundheilungsstörungen so gering wie möglich zu halten.

#### Überlebensvorteil durch die Chemotherapie

Mehrere prospektiv randomisierte Studien konnten zeigen, dass eine 5-FU-haltige Chemotherapie im Vergleich zu alleinigen supportiven Therapie das Überleben signifikant von im Median ca. sechs Monaten auf zwölf Monate verlängern kann. Die Überlebensverlängerung in der Zweitlinientherapie nach 5-FU-Versagen ist in zwei Studien mit Irinotecan belegt. Durch die Sequenz der modernen Kombinationen 5-FU/LV/Irinotecan und 5-FU/LV/Oxaliplatin kön-

nen heute mittlere Überlebenszeiten von über 20 Monaten erreicht werden, durch den zusätzlichen Einsatz monoklonaler Antikörper kann die 2-Jahreschwelle überschritten werden (Abbildung 2). Für die Wahl des monoklonalen Antikörper zusätzlich zur Standardchemotherapie ist die Kenntnis des KRAS-Status entscheidend, da die EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab bei einer KRAS-Mutation nicht wirksam sind und nicht zum Einsatz kommen dürfen. Der klinische Benefit einer Bevacizumab-Therapie ist unabhängig vom KRAS-Status und kann sowohl für den mutierten als auch für den KRAS-Wildtyp eingesetzt werden. Die sequentielle Gabe von FOLFOX/FOLFIRI bzw. FOLFIRI/FOLFOX in der Erst-/Zweitlinienbehandlung zeigt keinen signifikanten Unterschied für die Remissionsraten, das progressionsfreie Überleben sowie für das Gesamtüberleben.

#### Positiver Einfluss der Chemotherapie auf die Lebensqualität

Das Thema Lebensqualität ist in der palliativen Situation von höchster Bedeutung. Die schwedisch-norwegische Gruppe um Glimenius beschäftigte sich bereits Ende der 80-iger Jahre intensiv mit diesem Thema. In einer Studie mit 198 Patienten zeigten sie, dass praktisch alle Patienten mit objektivem Ansprechen (partielle + komplette Remission) unter Chemotherapie mit 5-FU auch eine subjektive Besserung ihres Befindens berichteten. Dazu zeigten aber auch zwei Drittel der Patienten mit stabiler Erkrankung sowie 12% der Patienten mit progredienter Erkrankung eine subjektive Besserung. Weitere Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, zuletzt auch mit modernen Instrumenten zu Messung der Lebensqualität (z.B. EORTC-C30-Fragebogen) bestätigen diese Ergebnisse. Daraus lässt sich schließen, dass nicht nur die Patienten mit objektivem Ansprechen, sondern auch ein zusätzlicher, ähnlich großer Anteil der Patienten durch die Krankheitsstabilisierung von der Chemotherapie im Sinne einer Palliation profitieren.

#### Vorteil der Behandlung asymptomatischer Patienten

In der palliativen Indikation stellt sich bei asymptomatischen Patienten die Frage des optimalen Zeitpunktes der Chemotherapie, d.h. sofortiger Beginn oder Beginn erst bei Auftreten von Be-

**KOLOREKTALKARZINOM**

lenden Beschwerdesymptomatik potentielle Nebenwirkungen der Chemotherapie gegenüber. Diese Frage wurde in einer prospektiven Studie (5-FU-Schema) der Gruppe um Glimenius mit 182 Patienten untersucht. Das symptomfreie Überleben war erwartungsgemäß bei sofortigem Beginn der Chemotherapie länger (2 vs. 10 Monate). Überraschenderweise konnte aber durch den sofortigen Beginn der Chemotherapie im Vergleich mit derselben Chemotherapie jedoch mit Beginn erst bei Beschwerden eine signifikante Überlebensverlängerung erzielt werden (9 vs. 14 Monate). Die im Durchschnitt nur zwei Monate dauernde symptomfreie Zeit und die gezeigte Überlebensverlängerung sprechen für einen sofortigen Beginn der Chemotherapie auch bei asymptomatischen Patienten. Dieser Effekt dürfe durch die moderne,

bedeutend wirksamere Therapie beträchtlich verstärkt werden.

**Aktuelle Studien**

Die ABCSG versucht derzeit im Rahmen ihrer klinischen Studien C-05 und C-06 durch den Einsatz der Antikörper Cetuximab und Bevacizumab die adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms in den Stadien II und III zu verbessern (weitere Information in der ABCSG-Homepage und Zentrale). In der Studie LM 1 wird bei operablen Lebermetastasen der Stellenwert von Bevacizumab untersucht.

**ABCSG-Studien:  
Kolonkarzinom adjuvant:**

- C05 – PETACC 8: FOLFOX +/- Cetuximab

- C06 – QUASAR 2: Capecitabine +/- Bevacizumab
- LM1 – ACO-ASSO: Xelox + Bevacizumab perioperativ

*Dr. Gudrun Resch,  
Univ.-Prof. Prim. Dr. Josef Thaler  
Abteilung für Innere Medizin IV,  
Hämatologie und internistische  
Onkologie,  
Nephrologie und Dialyse,  
Palliativmedizin und  
Remobilisation/Nachsorge  
Klinikum Wels-Grieskirchen  
Grieskirchner Straße 42  
A-4600 Wels  
Tel.: +43/7242/415-3451 (Sekretariat)  
Fax: +43/7242/415-3956  
[josef.thaler@klinikum-wegr.at](mailto:josef.thaler@klinikum-wegr.at)*