



Konzepte medikamentöser Therapie beim kolorektalen Karzinom

FOLFOX-Schema Goldstandard, Antikörpertherapie diskussionswürdig

Während die adjuvante postoperativ-medikamentöse Therapie gemäss dem FOLFOX-Schema nach wie vor als Standard bei nodal-positivem Befund gilt, ist die zusätzliche Antikörpertherapie mit Bevacizumab oder Cetuximab nur bedingt eine Option – weil das Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht ausdiskutiert ist und weil es bei Letzterem vorab genau abzuklären gilt, ob eine Mutation im Ras-Onkogen die Wirksamkeit ausschliesst.

Kolorektale Karzinome gehören zu den häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich wird etwa 1 Mio. neuer Fälle diagnostiziert, und pro Jahr sterben etwa 500 000 Patienten weltweit an dieser Erkrankung. Der wichtigste Pfeiler der Behandlung von kolorektalen Karzinomen ist und bleibt die Chirurgie. Die medikamentöse Behandlung hat sich über die letzten Jahrzehnte jedoch erheblich verbessert, sodass Chemo- und Antikörperbehandlungen erst zu nehmende Partner der Chirurgie geworden sind.

Ohne die Hand des erfahrenen Chirurgen haben Patienten mit kolorektalen Karzinomen keine wirklich kurative Chance. Systemtherapien, die in kurativer Absicht verabreicht werden, dienen deshalb zur Verbesserung der chirurgischen Therapie. In dieses wichtige Gebiet gehört die adjuvante postoperativ-medikamentöse Nachbehandlung von Patienten mit radikal operiertem kolorektalem Karzinom. Gemäss den Kriterien in der abgebildeten Tabelle stellt sich zunächst die Frage, ob bei radikal operierten kolorektalen Karzinomen ein klinisch relevantes Rezidiv-Risiko besteht. Dies ist zweifellos gegeben, vor allem bei nodal-positivem Tumorstadium. In nodal-negativen Stadien ist das Rezidivrisiko geringer und der Nutzen einer adjuvanten Systemtherapie weniger ausgeprägt.

Kombination FOLFOX als Standard

Die erste Studie, die den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit dem Basismedikament 5-Fluorouracil (5-FU) als «proof of principle» belegte, war die amerikanische Studie von Moertel et al. (NEJM 1990). Sie zeigte, dass die Kombination von 5-FU mit einem Wurmmittel aus der Veterinärmedizin, Levamisol, die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom bescheiden, aber signifikant zu verbessern vermochte. Ich kann mich gut erinnern an die Erstpräsentation dieser Studie durch Charles («Chuck») Moertel an der Plenarsitzung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vor ca. 20 Jahren. Moertel wies

darauf hin, dass Levamisol, einem Schaf als Wurmmittel verabreicht, spottbillig sei, jedoch wesentlich teurer, sofern es einem Patienten zur Therapie eines Kolonkarzinoms gegeben wurde. Die damalige Preisgestaltung von Levamisol läutete eine unerfreuliche Entwicklung in der Pharmaindustrie ein, die im humanen «Markt» exorbitante Medikamentenpreise (im Steigen begriffen) durchdrückt. Levamisol und 5-FU wurden später in der sogenannten MOSAIC-Studie abgelöst durch das Schema FOLFOX, eine Kombination mit Leucovorin, 5-FU und Oxaliplatin, das heute noch als Standard gilt.

Die Literatur der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms belegt, dass adjuvante Therapien in Studien sorgfältig geprüft werden müssen, bevor sie breit eingesetzt werden. Der Einsatz von Irinotecan in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms zeigte negative Resultate, obwohl dieses Medikament beim metastasierten Kolonkarzinom durchaus einen therapeutischen Platz verdient. In diesem Sinne kann aus der Wirkung palliativer Chemotherapien bei einem Tumorleiden nicht ohne Weiteres abgeleitet werden, dass sie auch in der adjuvanten Einsatzphase die Prognose der Patienten verbessern.

Tabelle: Bedingungen und Charakteristika adjuvanter medikamentöser Therapien in der Onkologie

- Kurative Zielsetzung und Chance
- Therapie minimaler residueller Tumorkrankheit nach Chirurgie (diagnostisch meist nicht erfassbar)
- Klinisch relevantes Rezidivrisiko (ein wichtiger, gelegentlich vernachlässigter Punkt)
- Wirkungsnachweis durch prospektive randomisierte Phase III Studien dokumentiert (mit Überlebensdaten als Endpunkt)
- Idealerweise ist belegt, dass die gewählte Systemtherapie beim selben Tumortyp im Metastasenstadium wirksam ist

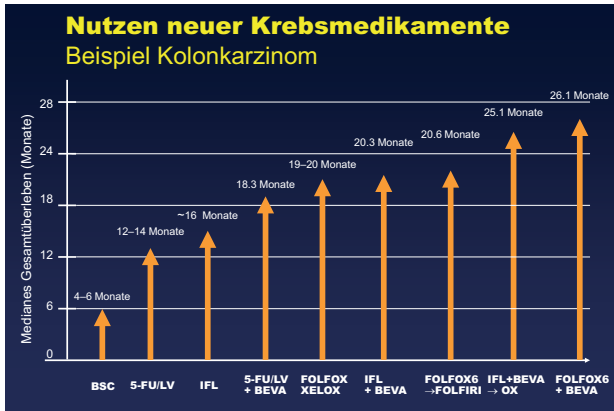


Abb. 1: Grafische Darstellung der Verbesserung der Prognose für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom dank der Entwicklung neuer Medikamente. BSC = best supportive care; LV = Leucovorin; IFL = Irinotecan-haltige Kombination; FOLFOX/XELOX = Oxaliplatin-haltige Kombination; BEVA = Bevacizumab.

Vorbehalte bei Antikörpertherapie

Ein weiterer interessanter Aspekt wird durch den Fall des monoklonalen Antiköpers Bevacizumab (Avastin der Firma Roche) beleuchtet. Dieser gegen «vascular endothelial growth factor» (VEGF) gerichtete Antikörper scheint die Prognose von Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom in Kombination mit palliativer Chemotherapie etwas zu verbessern. Eine gross angelegte Studie zum adjuvanten Einsatz von Bevacizumab bei Patienten mit radikal operiertem Kolonkarzinom war jedoch negativ (Bericht an der Plenarsitzung der ASCO-Konferenz 2009). Diese Daten gelangten noch vor dem ASCO-Meeting an die Presse, und sie führten zu einem passageren Einbruch der Roche Aktienkurse an der Börse. Dieses Beispiel beleuchtet verschiedene, meines Erachtens problematische Aspekte im heutigen Pharmamarkt: Zunächst wäre es am Platz, dass die «scientific community», d.h. die Onkologen, derartige Resultate vor der Presse erfahren dürfen. Ferner illustriert die Börsenreaktion einiges an kommerzieller Problematik bei der Entwicklung neuer Medikamente im kompetitiven Markt der Pharmafirmen.

Zusammenfassend sehen wir heutzutage eine klare Indikation für eine adjuvante Therapie von Patienten mit nodal-positivem kolorektalem Karzinom mit der Kombination FOLFOX, über 6 Monate ambulant verabreicht. Bei Patienten mit nodal-negativem Kolonkarzinom muss die Indikation zur adjuvanten Systemtherapie sehr kritisch und streng gestellt werden; sie kommt am ehesten bei Patienten mit nodal-negativem Hochrisikostadium infrage.

Ein hoher Prozentsatz von Patienten mit ursprünglich radikal behandeltem kolorektalem Karzinom zeigt (je nach initialem Stadium) im Verlauf leider Rezidive. Ein Teil davon,

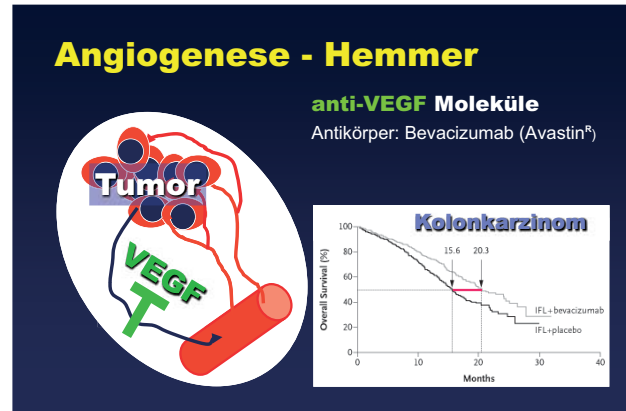


Abb. 2: Angiogenesehemmung als therapeutisches Prinzip. Tumorzellen produzieren «vascular endothelial growth factor» (VEGF), der nahe gelegene Blutgefässe zur Angiogenese mit Aussprossung neuer Gefässe in den Tumorbereich anregt. Der Antikörper Bevacizumab blockiert die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren auf Endothelzellen. Die therapeutische Wirksamkeit von Bevacizumab als Zusatz einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie (IFL) ist in der Kaplan-Meier Kurve rechts dokumentiert; die Kombination Antikörper/Chemotherapie erzielt eine mediane Verlängerung des Überlebens um fast 6 Monate verglichen mit reiner Chemotherapie.

bspw. solitäre Lebermetastasen, mögen erneut chirurgisch behandelt werden. Ein beträchtlicher Anteil dieser Patienten zeigt jedoch das Bild der hämatogenen Metastasierung mit multiplen Metastasen in Leber, Lunge und anderswo. Diesen Patienten stehen «nur» palliative Behandlungsoptionen offen, von allerdings zunehmendem Wert.

Wie bei adjuvanten medikamentösen Therapien basiert die Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms seit Jahrzehnten und auch heute noch auf dem Medikament 5-FU. Durch Zusätze konnte die initial äusserst bescheidene Wirksamkeit dieses Medikaments laufend ausgebaut werden. Die Substanzen Irinotecan (Campto) und Oxaliplatin (Eloxatin) führten in Kombination mit 5-FU zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse (Abb. 1). Letztlich scheint es unerheblich, ob die Systemtherapie bei metastasiertem Kolonkarzinom mit einer Irinotecan-haltigen Kombination (FOLFIRI) oder Oxaliplatin-Kombination (FOLFOX) begonnen wird. Viele Patienten erhalten ohnehin sequenziell beide Medikamente, entweder in der Erst- oder in der Zweitlinientherapie. Die Toxizitätsprofile beider Medikamente sind unterschiedlich, was im Individualfall in der Diskussion mit dem Patienten berücksichtigt werden muss.

Wirkung erst bei richtiger Kombination

Noch neuere Zytostatika sind momentan nicht Routine. Hingegen hat sich die Kombination von traditionellen Zytostatika mit «modernen» Antikörpertherapien als interessant

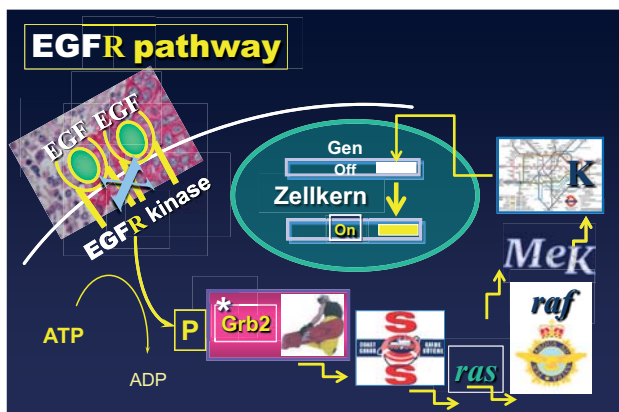
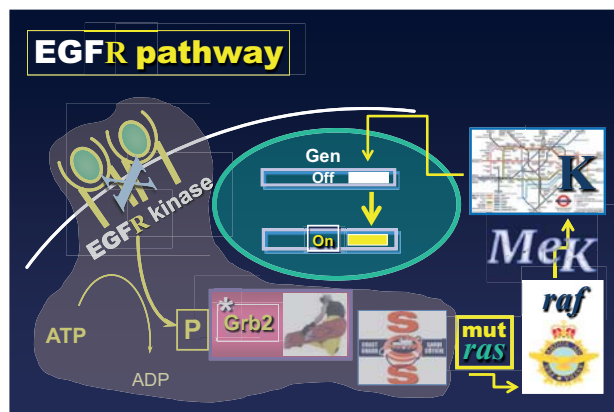


Abb. 3: EGFR pathway. A: Der transmembrane Rezeptor EGFR ist eine Kinase, die durch Interaktion mit seinem Liganden «epidermal growth factor» (EGF) aktiviert wird. Der Transport aktiver Phosphatgruppen auf eine Serie von intrazellulären Molekülen (grb 2, sos, ras, raf, mek, map kinase) aktiviert schliesslich ein Zielgen im Zellkern, das eine gezielte und von der Zelle gewünschte biologische Wirkung initiiert. Die EGFR Kinase kann durch einen Antikörper (blaues x) therapeutisch blockiert werden.

erwiesen. Zu den beiden Antikörpern, die heutzutage oft (vielleicht zu oft) therapeutisch eingesetzt werden, gehören Bevacizumab (Avastin) und Cetuximab (Erbitux). Bevacizumab blockiert spezifisch das Eiweiss «vascular endothelial growth factor», das Tumorzellen produzieren, um ihre eigene Gefässversorgung zu verbessern. Klinische Studien belegen, dass der Zusatz von Bevacizumab zu einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie (IFL) das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant um etwa ein halbes Jahr verlängern kann (Abb. 2). Daraus darf nicht geschlossen werden, Bevacizumab könne mit jeder Chemotherapiekombination einen derart markanten Zusatznutzen erreichen. Der Zusatz von Bevacizumab zu einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie erreicht bei Weitem nicht dieses eindrückliche Resultat (Saltz et al., JCO 2008). Patienten, die mit FOLFOX oder XELOX ohne Antikörper behandelt werden, leben median 19,9 Monate und Patienten, die zusätzlich Bevacizumab erhalten, leben 21,3 Monate; die Differenz beträgt somit knapp 6 Wochen zu einem erheblichen Aufpreis.

Differenzen dieser Art, mögen sie statistisch noch so signifikant sein, werfen die Frage auf, ob sie quantitativ genügen, um die Routineanwendung eines teuren Zusatzmedikaments zu rechtfertigen. In diesem Sinne empfiehlt es sich, den Einsatz von Bevacizumab mit etwas anderen Techniken zu überprüfen als mit klassischen Überlebensdaten aus Phase III Studien. Die Kosten-Nutzen-Position von Bevacizumab bei der Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms wurde in einigen Arbeiten untersucht (Ta-



B: Bei Kolonkarzinomen, in denen das Onkogen Ras durch eine Mutation konstitutionell aktiviert wird, ist der oberhalb von Ras gelegene Teil des «EGFR pathway» für die Funktion unerheblich, weswegen eine Blockade des Rezeptors biologisch wenig ausrichtet.

penden et al., EJC 2007). Der Zusatz von Bevacizumab zu der Chemotherapiekombination IFL kostet etwa £ 63 000 pro «quality adjusted life year saved». Ob diese Summe in unserem Gesundheitswesen «zu hoch» oder «adäquat» sei, ist eine politische und gesellschaftliche Diskussion, für die es keine simple Antwort gibt. Bedauerlicherweise ist diese Art der Diskussion trotz Kritik an den steigenden Preisen von Krebsmedikamenten überhaupt nicht angelaufen. So wäre es denn an der Zeit, nicht nur in Fachkreisen ernsthaft zu diskutieren, wie viel zusätzliche Auslagen uns adäquat scheinen, um zwar statistisch signifikante, aber quantitativ bescheidene Zusatzeffekte in der Behandlung von metastasierten Krebsleiden sinnvoll zu finanzieren.

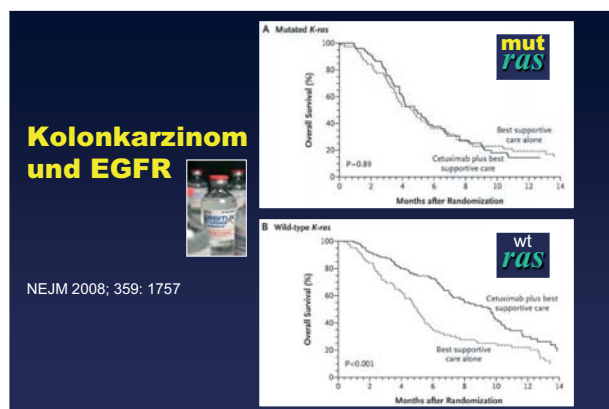


Abb. 4: Therapeutische Wirksamkeit eines Antikörpers (Cetuximab) gegen EGFR in Abhängigkeit vom Ras-Status. Wt-Ras: Nicht mutiertes Onkogen, EGFR-abhängige Signaltransduktion in den Kern (siehe Abb. 3); Mut-Ras: Konstitutionell aktiviertes Ras-Onkogen, das die Wirksamkeit des Anti-EGFR-Antikörpers überspielt.

(Fortsetzung auf Seite 14)



Radioonkologie beim Rektumkarzinom

Weniger Lokalrezidive dank neoadjuvanter Strahlenchemotherapie

Bei einem Rektumkarzinom Stadium II und III ist die neoadjuvante Strahlenchemotherapie mit nachfolgender Operation heute Goldstandard aufgrund der Resultate der CAO-94-Studie von Sauer et al. 2004. Gegenüber dem adjuvanten Ansatz treten bei diesem Vorgehen weniger Lokalrezidive auf, zudem ist das Nebenwirkungsprofil günstiger.

Die kombinierte Strahlenchemotherapie hat ihren festen Platz bei der Behandlung von Patienten mit einem Rektumkarzinom. Dies gilt auch in der Ära einer qualitätskontrollierten totalen mesorektalen Resektion, die für sich genommen einen entscheidenden Beitrag zur besseren Heilungsaussicht der Patienten leistet. Allerdings ist die Definition, was aus onkologischer Sicht ein Rektumkarzinom ist, nicht einheitlich. Nach den aktuellen UICC/TNM-Kriterien liegt ein Rektumkarzinom vor, wenn der aborale Rand weniger als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt ist (Höhenlokalisierung mittels starrem Rektoskop). In den USA hingegen wird die Grenze bei 12 cm gesetzt. Ein Adenokarzinom des Analkanals sollte ebenfalls wie ein Rektumkarzinom behandelt werden.

Im deutschsprachigen Raum und mehrheitlich im Rest der Welt wird die kombinierte Strahlenchemotherapie nur bei Tumoren im Stadium II und III durchgeführt. Seit der Publikation der Ergebnisse der randomisierten CAO-94-Studie (Sauer et al. 2004) hat sich weltweit das neoadjuvante (präoperative) Vorgehen gegenüber dem adjuvanten (postoperativen) Therapieansatz durchgesetzt. Die genannte Studie hat beide Vorgehensweisen direkt miteinander verglichen und kommt zu folgenden Ergebnissen: Das Gesamtüberleben als wichtigster Endpunkt onkologischer Studien ist nicht unterschiedlich. Nach 5 Jahren leben noch ca. 75% der Patienten. Signifikant besser ist die neoadjuvante Therapie hinsichtlich lokaler Kontrolle (94% vs. 87% nach 5 Jahren). Die meist präsakral gelegenen Lokalrezidive,

(Fortsetzung von Seite 13)

Ras-Onkogenstatus entscheidend

Der Einsatz des Antikörpers Bevacizumab wird zwar als «targeted therapy» angepriesen, aber in der Routine ist kein prädiktiver Marker bekannt, der es uns erlaubt, Patienten auszulesen, die eine hohe Chance auf einen Nutzen hätten. Ein anderer Antikörper illustriert, welche Stossrichtung zu verfolgen wäre. Cetuximab (Erbix) richtet sich gegen ein transmembran-positioniertes Eiweiss auf Tumorzellen (und normalen Zellen), den «epidermal growth factor receptor (EGFR)». Durch Blockierung dieses Rezeptors wird ein molekularer Pfad (neudeutsch «pathway») lahmgelegt, der für Krebszellen wichtig sein kann (Abb. 3A). Wenn der gesamte EGFR-Pfad in seiner Regulation vom Rezeptor abhängt, so kann der Zusatz von Cetuximab (Erbix) zu einer Chemotherapie klinisch interessante Zusatzresultate zeitigen. Es gibt jedoch kolorektale Karzinome, die eine Mutation des Ras-Onkogens aufweisen (Abb. 3B). In diesen Fällen läuft die Aktivierung der EGFR-Zielgene unabhängig vom Rezeptor. Eine Blockade desselben durch Erbix wäre demnach wirkungslos, da die Zellen von ihrer Ras-Aktivität und nicht von ihrer EGFR-Aktivität abhän-

gen. Eine klinische Studie zeigt elegant, dass dieses Konzept nicht nur im experimentellen Labor, sondern auch in der Klinik seine Bedeutung hat (Abb. 4). So lassen wir denn Biopsien unserer Patienten mit kolorektalem Karzinom auf den Ras-Onkogenstatus hin untersuchen. Ist Ras unmutiert («wild type»), darf ein intakter EGFR-Pfad angenommen werden – in diesen Fällen ist Cetuximab wirksam. Ist Ras mutiert, so lohnt sich der Einsatz des Antikörpers nicht. Ein eindrückliches Beispiel eines prädiktiven Markers, der im Sinne der gezielten Therapie («targeted therapy») einen kosteneffektiven Einsatz dieses Antikörpers gestattet.

Die Literatur der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist aktuell etwas ins Stocken geraten. Grundsätzlich neue Substanzen sind momentan wenige am Horizont. Wie das Beispiel der kolorektalen Karzinome jedoch zeigt, stellt sich der medizinische Fortschritt oftmals in Schüben ein, und es besteht kein Zweifel, dass experimentelle und klinische Forschung weiterhin, vor allem wenn sie koordiniert läuft, Resultate zeitigt, die die Prognose unserer Patienten laufend verbessern.