

Kolorektales Karzinom: Integration der „Targeted Therapy“ in interdisziplinäre Therapieansätze

Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Medizinische Klinik und Poliklinik III,

Ludwig Maximilians Universität München, Campus Großhadern

Marchioninistraße 15

81377 München

Tel: 089-7095-2208

Volker.Heinemann@med.uni-muenchen.de

Das kolorektale Karzinom ist mit etwa 71.000 Neuerkrankungen die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland. Bei einem medianen Erkrankungsalter von 70 Jahren betrifft die Erkrankung überwiegend ältere Menschen. Gegenwärtig geht man von einer Mortalitätsrate von etwa 30.000 pro Jahr aus. Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms orientieren sich an den 2008 publizierten S3-Leitlinien (Schmiegel 2008).

Die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms folgt in zunehmendem Maße individualisierten, an das Risiko und die Biologie der Erkrankung angepassten Behandlungsstrategien. Die S3-Leitlinie unterscheidet drei nach Behandlungszielen und klinischen Gegebenheiten unterschiedene Subgruppen: (1) Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen; (2) Patienten, bei denen aufgrund rascher Krankheitsprogression oder tumorbedingter Symptome eine intensiviertere systemische Therapie indiziert ist; (3) Patienten mit nicht resektabler Metastasierung ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität, bei denen ein rein palliativer Behandlungsansatz und der Erhalt einer möglichst guten Lebensqualität im Vordergrund stehen (Schmiegel 2008).

Zu den aktivsten Einzelsubstanzen in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms gehören derzeit die Fluoropyrimidine 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) und Capecitabin sowie die Substanzen Irinotecan und Oxaliplatin. Die effektivsten und klinisch am besten untersuchten Kombinationsregime sind FOLFOX (5-FU/FA + Oxaliplatin) und FOLFIRI (5-FU/FA + Irinotecan). Mehrere randomisierte Studien belegen, dass infusionale 5-FU-Regime durch das orale Capecitabin ersetzt werden können (Arkenau 2008).

Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), hat zu einer deutlichen Steigerung der therapeutischen Effektivität geführt (Kabbinar 2005). In der Zulassungsstudie induzierte die Zugabe von Bevacizumab zu einer Chemotherapie mit Irinotecan plus 5-FU/FA eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 6.2 auf 10.6 Monate (HR=0.54, $p<0.001$) und des Gesamtüberlebens von 15.6 auf 20.3 Monate (HR=0.66, $p<0.001$) (Hurwitz 2004). Ein vergleichbarer Effekt konnte auch bei Patienten beobachtet werden, denen eine Kombinationschemotherapie aufgrund ihres Allgemeinzustandes oder ihrer Komorbidität nicht zugemutet werden konnte. Hier bewirkte die Zugabe von Bevacizumab zu 5-FU/FA eine Verlängerung des PFS von 5.5 auf 9.2 Monate (HR=0.50, $p=0.0002$) und des Gesamtüberlebens von 12.9 auf 16.6 Monate (HR=0.79, $p=0.16$) (Kabbinar 2005). Die Effektivität von Bevacizumab ist sowohl für die Erstlinientherapie wie auch die Behandlung vortherapierter Patienten belegt. Bei letzteren erreichte die Kombination aus FOLFOX4 und Bevacizumab ein PFS von 7.3 Monaten, während dieses unter FOLFOX4 allein nur bei 4.7 Monaten lag (HR=0.61, $p<0.0001$) (Giantonio 2007).

Ein weiteres wichtiges Ziel der Tumorthherapie ist der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR). Neuere Untersuchungen zeigen, dass Inhibitoren des EGFR bei aktivierenden Mutationen der downstream gelegenen Signaltransduktion ihre hemmende Wirkung nicht entfalten können. Entsprechend sind gegen den EGFR gerichtete Antikörper wie Cetuximab oder Panitumumab bei aktivierenden KRAS- oder BRAF-Mutationen unwirksam. Eine Subgruppenanalyse der CRYSTAL-Studie wies nach, dass Cetuximab die Ansprechrate bei KRAS-Wildtyp Tumoren von 43% auf 59% steigern konnte, während bei Vorliegen von KRAS-Mutationen mit Cetuximab keine Wirkungsverstärkung beobachtet wurde (van Cutsem 2009). Eine nahezu identische Datenkonstellation ergab sich in der OPUS-Studie. Auch hier führte die Zugabe von Cetuximab zu einer FOLFOX-Chemotherapie nur bei KRAS-Wildtyp Tumoren zu einer Steigerung der Remissionsrate von 37% auf 61% ($p=0.011$). Dagegen induzierte Cetuximab bei KRAS-mutierten Tumoren ein eher schlechteres Ansprechen (33% vs 49%, $p=0.106$) (Bokemeyer 2009).

Hohe Remissionsraten sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn durch eine präoperative Chemotherapie die Resektabilität von Metastasen erreicht werden soll. Eine randomisierte Phase II Studie bei primär nicht resektabler Lebermetastasierung, in der die Patienten FOLFOX6 oder FOLFIRI plus Cetuximab erhielten (Folprecht 2009), zeigte nach 8 Zyklen der präoperativen Behandlung in der Gesamtgruppe der Patienten eine Ansprechrates von 62% und eine R0-Resektionsrate von 34%. Bei KRAS-Wildtyp Patienten erreichte die Remissionsrate 70%, wohingegen sie bei KRAS-mutierten Patienten nur bei 41% lag.

Die Ineffektivität der EGFR-Inhibitoren bei Vorliegen aktivierender KRAS Mutationen wurde bisher nur in retrospektiven Untersuchungen belegt. Aufgrund der hohen Konsistenz der Daten ist jedoch davon auszugehen, dass Medikamente wie Cetuximab oder Panitumumab nur bei Patienten mit KRAS Wildtyp Tumoren, d.h. etwa 60% der kolorektalen Tumoren effektiv sind (Heinemann 2008). Die Wirkung der antiangiogenetischen Therapie mit Bevacizumab ist dagegen unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus (Ince 2005).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Bestimmung des KRAS Status eine unabdingbare Voraussetzung für die Definition einer individualisierten auf die Tumorbiologie abgestimmten Therapie darstellt und daher bei metastasierter Erkrankung primär durchgeführt werden sollte. Aufgrund der hohen Konsistenz des KRAS-Status kann im metastasierten Stadium auf eine erneute Tumorbiopsie verzichtet und die Analyse am Primärtumor durchgeführt werden.

Literatur

1. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, *et al.*: Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials, *J Clin Oncol* 26:36, 5910-7, 2008.
2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 663-671, 2009
3. G. Folprecht, T. Gruenberger, J. T. Hartmann, *et al.* Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases: A randomized multicenter study (CELIM-study). *Gastrointestinal Cancers symposium (ASCO GI) 2009, Abstract 296*
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, *et al.*: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200, *J Clin Oncol* 25:12, 1539-44, 2007.
5. Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, Boeck S, Jung A. Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat Rev.* in press 2008
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.*: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med* 350:23, 2335-42, 2004.
7. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, *et al.*: Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab, *J Natl Cancer Inst* 97:13, 981-9, 2005.
8. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, *et al.*: Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer, *J Clin Oncol* 23:16, 3706-12, 2005.
9. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, *et al.*: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial, *J Clin Oncol* 23:16, 3697-705, 2005.
10. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, *et al.*: [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008], *Z Gastroenterol* 46:8, 799-840, 2008.
11. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-1417, 2009