

Sequenzielle Therapie beim kolorektalen Karzinom – eine Orientierung für den Nicht-Onkologen

Sequential therapy in colorectal carcinoma – an orientation for the non-oncologist

Zusammenfassung

Jeder siebente Tumorpatient leidet an einem Kolonkarzinom. Diese Erkrankung ist daher auch im Behandlungsalltag des Nicht-Onkologen ständig präsent. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien wurde durch Screeningprogramme und eine verbesserte Therapie auf aktuell 64 % erhöht. Diese aktuellen Therapien, die neben Operation und konventionellen Chemotherapeutika auch Antikörper und sogenannte zielgerichtete Therapien enthalten, sind Gegenstand dieser Arbeit.

Fibbe, C.

Abstract

Every 7th tumor patient suffers from colon carcinoma. Hence, it is part of daily clinical practice even for the non-oncologists. The improvement of the five year survival rate for all patients to 64 % was achieved by screening programmes and a developing therapy. This article presents tumor stage and biomarkers oriented therapies which also contain antibody and so-called targeted therapies.

Mit fast 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das kolorektale Karzinom (KRK) im deutsch-sprachigen Raum bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung (ca. 15 % aller Tumorerkrankungen) (1); das Lebenszeitrisiko an einem sporadischen KRK zu erkranken beträgt ca. 5–6 % (2). Das Hauptmanifestationsalter liegt nach dem 70. Lebensjahr, aber fast 10 % erkranken bereits vor dem 55. Lebensjahr.

Durch Screeningprogramme und verbesserte Therapieoptionen hat sich die altersstandardisierte Sterberate um über 30 % verbessert. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt über alle Stadien derzeit bei 64 %. Die Prognose von Patienten ist abhängig vom Stadium nach der UICC-Klassifikation (siehe Tabelle 1; UICC: Stadieneinteilung der „Union for International Cancer Control“). Biomarker und Genexpressionsmodelle erlauben heute jedoch eine über das TMN-Stadium hinausgehende differenzierte Einteilung kolorektaler Tumore. Daher tritt zunehmend auch in der Therapieplanung ein individualisiertes Vorgehen in den Focus.

Therapie des Kolonkarzinoms

Der wichtigste Prognosefaktor – neben dem Tumorstadium – ist die adäquate operative Entfernung des Karzinoms (3). Für die Festlegung eines pN0-Stadiums müssen mindestens zwölf Lymphknoten (LK) entfernt werden, wobei die Anzahl der entfernten und untersuchten LK direkt mit der Prognose korreliert (4). Risikofaktoren im Stadium II sind Tumorperforation und Obstruktion, Invasion lymphatischer Gefäße (L0/L1), Invasion venöser Gefäße (V0/V1), eine perineurale Invasion (Pn0/Pn1), die Entdifferenzierung im Bereich der Invasionsfront und schlechter Differenzierungsgrad (G3-G4) sowie ein hoher präoperativer CEA-Spiegel.

Tabelle 1: Stadieneinteilung (TNM 2010) und Prognose beim kolorektalen Karzinom (5)

UICC-Stadium	TNM	Befund	Fünf-Jahres-Überlebensrate Kolon/Rektum [%]
0	Tis N0 M0	Carcinoma in situ/ intramukosales Karzinom	100/100
I	T1–2 N0 M0	Tumor beschränkt sich auf Mukosa und Submukosa (T1), maximal in die Muskularis (T2)	> 95/> 95
IIA	T3 N0 M0	Tumorinfiltration in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe	> 90/> 90
IIB	T4a N0 M0	Tumor perforiert das viszerale Gewebe	85–90/85
IIC	T4b N0 M0	Tumor infiltriert in angrenzende Organe/Strukturen	72/70
IIIA	T1–2 N1/N1c M0	LK-Metastasen unabhängig vom Primärtumor	83/55,1
	T1 N2a M0	N1: 1–3 LK	
IIIB	T2–3 N2a M0	N1a: 1 LK	64/35
	T1–2 N2b M0	N1b: 2–3 LK	
IIIC	T4a N2a M0	N1c: Satelliten im Fettgewebe	44/24,5
	T3-T4a N2b M0	N2: > 4 LK	
	T4b N1–2 M0	N2a: 4–6 LK N2b: ≥ 7 LK	
IVA	T1–4 N1–2b M1a	Fernmetastase (1 Organ) unabhängig vom T oder N	< 30
IVB	T1–4 N1–2b M1b	Fernmetastasen (≥ 2 Organe/Peritoneum) unabhängig vom T oder N	< 30

Kontraindikationen einer adjuvanten Therapie

Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind nach der aktuellen S3-Leitlinie (6) ein schlechter Allgemeinzustand (WHO > 2), unkontrollierte Infektionen, Leberzirrhose Child B und C, schwere koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), präterminale Niereninsuffizienz, eingeschränkte Knochenmarksfunktion sowie andere die Lebenserwartung stark limitierende und die Therapiefähigkeit einschränkende Komorbiditäten oder das Unvermögen, regelmäßig Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen.

Medikamentöse Therapie

Momentan stehen zehn Substanzen zur medikamentösen Therapie des KRK zur Verfügung (siehe Tabelle 2):

- Vier **klassische Chemotherapeutika**:
zwei Fluoropyrimidine (oral Capecitabin, infusional 5-Fluorouracil), die orale Kombination aus Trifluridin und Tipiracil (TAS-102) sowie Irinotecan und Oxaliplatin.

- Sechs gezielt wirksame **Antikörper** oder sogenannte „**small molecules**“:
 - die EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab, nur wirksam bei Patienten mit KRAS- und NRAS-Wildtypen;
 - der VEGF-Antikörper Bevacizumab und der VEGFR-2-Antikörper Ramucirumab;
 - das Fusionsprotein (VEGFR-1 + -2 und IgG-Fc-Fragment) Afibercept.
- Ein Zusatznutzen des Thyrosinkinase-Inhibitors Regorafenib ist aus Sicht der AkdÄ für die Zielgruppe (Patienten, die für andere Therapien nicht/nicht mehr geeignet sind) nicht belegt (7). Die Substanz ist in Deutschland nicht auf dem Markt.

Der Einsatz dieser Substanzgruppen ist abhängig vom Tumorstadium. Bislang ist der Einsatz zielgerichteter Therapien auf metastasierte Stadien beschränkt.

Tabelle 2: Zugelassene Medikamente in der Therapie des kolorektalen Karzinoms und deren Nebenwirkungen

Substanz	Zulassung	Nebenwirkungen Grad 3/4
Afibercept	Metastasiertes kolorektales Karzinom; Zweitlinientherapie bei Progress unter oder nach einem oxaliplatinhaltigen Regime; in Kombination mit Chemotherapie (Irinotecan/5-FU/Folinsäure).	Hypertonie (+17,8 %), Blutungen (+1,3 %) (insbesondere Epistaxis), arterielle (+1,3 %) und venöse Thromboembolien (+1,6 %) sowie Proteinurie (+6,6 %). Seltene kritische Komplikationen sind arterielle, thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.
Bevacizumab	Metastasiertes kolorektales Karzinom; Erst- (und Zweit-)linientherapie in Kombination mit Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie.	Hypertonie und Proteinurie. Seltene kritische Komplikationen: arterielle thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.
Capecitabin	Adjuvant: Kolonkarzinom, Stadium III (Dukes C), metastasiertes kolorektales Karzinom.	Muskel- oder Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Blutbildveränderungen, Infektionen, Störungen des Nervensystems, Halsschmerzen, Symptome des Magen-/Darmtrakts, Leber- und Nierenschäden, und Durchblutungsstörungen am Herzen bis hin zum Herzinfarkt. Seltener als bei 5-FU: Übelkeit und Stomatitis; häufiger: Hand-Fuß-Syndrom, Therapie: Uridin-haltige Creme.
Cetuximab	Metastasiertes kolorektales Karzinom mit RAS-Wildtyp; Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie, Zweitlinientherapie als Monotherapie nach Irinotecan und Oxaliplatin.	Akneförmige Dermatitis und Infusionsreaktionen; prophylaktische Therapie der akneförmigen Dermatitis: Doxycyclin oder Minocyclin; Prophylaxe von Infusionsreaktionen: Kortikosteroide und H1-Blocker.
5-FU	Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom.	Siehe Capecitabin.
Folinsäure (FA)	Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom in Kombination mit 5-FU.	
Irinotecan	Metastasiertes EGFR exprimierendes kolorektales Karzinom mit RAS-Wildtyp: Erstlinientherapie in Kombination mit 5-FU/FA, Erstlinientherapie in Kombination mit 5-FU/FA/Bevacizumab, Erstlinientherapie in Kombination mit Cetuximab, Erstlinientherapie in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab, Zweitlinientherapie als Monotherapie nach 5-FU.	Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) > 5 %; Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber; Prophylaxe früh-cholinerges Syndrom: Atropin sc., Therapie: Loperamid, Cave: Neutropenie: Antibiose erforderlich.
Mitomycin	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom.	Thrombozytopenie; seltene kritische Komplikation sind ein hämolytisch-urämisches Syndrom und Lungenfibrose.

Substanz	Zulassung	Nebenwirkungen Grad 3/4
Oxaliplatin	Adjuvant: Kolonkarzinom, Stadium III (Dukes C) in Kombination mit 5-FU/FA oder Capecitabin, metastasiertes kolorektales Karzinom.	Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie, Prophylaxe: intravenöse Gabe von Kalzium und Magnesium kann das Polyneuropathierisiko nicht reduzieren.
Panitunumab	Metastasiertes kolorektales Karzinom mit KRAS-Wildtyp: Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX, Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI, Zweitlinientherapie als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidinen, Oxaliplatin und Irinotecan.	Akneförmige Dermatitis und Infusionsreaktionen; prophylaktische Therapie der akneförmigen Dermatitis: Doxycyclin oder Minocyclin.
Ramucirumab	Metastasiertes kolorektales Karzinom in Kombination mit FOLFIRI, nach Oxaliplatin- und Bevacizumab-haltiger Vortherapie.	Neutropenie (28 %), Hypertonie (11 %), Fatigue (12 %) und Diarrhoe (10 %).
TAS-102	Metastasiertes kolorektales Karzinom: Dritt- oder Viertlinientherapie nach Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie, nach Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie, wenn Patienten dafür geeignet sind.	Neutropenie (38 %), Leukozytopenie (21 %), febrile Neutropenie, Anämie (18 %) und Thrombozytopenie (5 %), Cave: febrile Neutropenie (4 %): engmaschiges Monitoring des Blutbildes und ggf. eine Dosisreduktion.

Therapie im Stadium I–IIA

In diesem Stadium, das bei 45 % aller Patienten mit KRK nachgewiesen wird, ist das Rezidivrisiko gering, sodass eine alleinige Operation ausreichend ist. Die Fünf-Jahres Überlebensrate beträgt 85–93 %.

Therapie im Stadium IIB–IIC

Ca. 30 % aller Patienten im Stadium IIB/IIC erleiden nach kurativer R0-Resektion ein Tumorrezidiv. Der Nutzen einer generellen adjuvanten Therapie in diesem Stadium ist nicht geklärt. Beim Vorhandensein von Risikofaktoren, wie T4-Stadium, Tumorperforation/-eintritt, Ileus, Notoperation, < 12 untersuchte Lymphknoten, histopathologisch dokumentierte Lymph- und/oder Blutgefäßinfiltration sollte eine adjuvante Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin verabreicht werden (6).

Therapie im Stadium III

30 % aller Patienten mit einem KRK befinden sich bei Diagnosestellung im Stadium III. Der Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie liegt bei 15–20 % und ist daher Standard in diesem Stadium (8). Diese Prognoseverbesserung ist auch bei hoher chirurgischer Qualität nachweisbar. Dabei soll die Kombination aus einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin über drei bis sechs Monate eingesetzt werden. Entsprechend der XELOXA-Studie können sowohl das infusionale 5-Fluorouracil als auch das orale Fluoropyrimidin Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin verwendet werden (9). Um den potenziellen Überlebensvorteil auszuschöpfen, sollte die adjuvante Therapie innerhalb von vier bis sechs Wochen nach der Operation beginnen (10).

Therapie im Alter

Das Lebensalter per se ist kein prognostisch relevanter Faktor. Die meisten Rezidive manifestieren sich innerhalb der ersten fünf Jahre, sodass auch ältere Patienten häufig das Rezidiv erleben und dadurch in Lebensqualität und Lebenserwartung beeinträchtigt sind.

Es gibt daher prinzipiell für eine adjuvante Therapie keine Altersbegrenzung. Ein Behandlungsbenefit kann in allen Altersgruppen nachgewiesen werden (11). Limitierend sind immer Komorbidität und eine mutmaßlich niedrigere Lebenserwartung, unabhängig vom KRK.

Allerdings ist für Oxaliplatin die Datenlage bei älteren Patienten limitiert und der Nutzen der Therapie wird durch die gesteigerte Toxizität gemindert oder sogar aufgehoben. Patienten mit biologisch (!) fortgeschrittenem Alter und/oder besonderen Risikofaktoren für Nebenwirkungen des Oxaliplatins (s. u.) sollten daher eher eine Fluoropyrimidin-Monotherapie erhalten.

Spezifische Nebenwirkungen von Oxaliplatin und Capecitabin und zu beachtende Interaktionen

Eine **Oxaliplatin**-spezifische Nebenwirkung ist die von der kumulativen Dosis abhängige sensorische periphere Polyneuropathie; zunächst nur vorübergehend, während oder unmittelbar nach Applikation und meist nach Kälteexposition. Bei Fortsetzung der Behandlung kommt es zu einer anhaltenden sensorischen Polyneuropathie mit Taubheitsgefühl und Parästhesien, die zu Beeinträchtigungen bei Verrichtungen des täglichen Lebens führen kann. Präventive oder therapeutische Maßnahmen sind bislang wenig effektiv, sodass bei vorbestehenden neuropathischen Beschwerden der Einsatz von Oxaliplatin kontraindiziert ist.

Capecitabin ist ein Fluoropyrimidin, das oral eingenommen wird und somit keine Implantation eines Portsystems erfordert. Die patientenfreundliche orale Gabe birgt die Gefahr von Toxizitäten durch Einnahmefehler. Zu den häufigsten dosislimitierenden Nebenwirkungen gehören eine Stomatitis und das Hand-Fuß-Syndrom, welches ab einer Tagesdosis von 2500 mg/m² bei 60 % der Patienten auftritt: An Hand- und Fußinnenseiten kommt es zunächst zu Rötung, Schwellungen, Taubheitsgefühl und Kribbeln bis hin zu starken Schmerzen durch Blasen- und Ulcusbildung. Präventiv erfolgt eine Pflege der Haut mit fettenden Cremes und die Vermeidung von Verletzungen; therapeutisch kann Mapisal® oder Uridin-Salbe eingesetzt werden.

Von klinischer Relevanz sind Interaktionen mit Arzneimitteln oder Zusatzstoffen. So kann Folsäure die Toxizität von Capecitabin bedrohlich erhöhen: Z. B. sind Folsäure-haltige Vitaminsupplemente zu meiden! Cave: Folsäure ist oft in Haut-, Nagel- und Haarpräparaten und Bonbons enthalten, z. B. in „Nimm-2-Bonbons“.

Die gleichzeitige Einnahme von Virostatika wie Brivudin und Sorivudin ist strikt kontraindiziert und kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen durch eine exzessive 5-FU-Toxizität führen.

Therapie des Rektumkarzinoms

Kolon- und Rektumkarzinome zeigen viele Gemeinsamkeiten in Histologie und Ätiologie, unterscheiden sich aber in der Therapie im Stadium II und III aufgrund anatomischer Besonderheiten.

Therapie im Stadium I

Im Stadium I sind analog zum Kolonkarzinom keine Systemtherapien indiziert. In Abhängigkeit vom Invasionsgrad des Tumors erfolgt entweder eine endoskopische (Low-risk-Situation) oder chirurgische Tumorsektion (High-risk-Situation).

Therapie im Stadium II und III

Standard im UICC-Stadium II und III ist eine neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie oder Radiochemotherapie (RCT). Bei Tumoren im oberen Rektumdrittel wird eine primäre Operation mit gegebenenfalls adjuvanter Therapie analog zum Kolonkarzinom als potenziell gleichwertig diskutiert.

Bei primär nicht R0-resektablen Tumoren sollte immer eine neoadjuvante RCT erfolgen. Nach neoadjuvanter RCT, die als Chemotherapie lediglich eine Fluoropyrimidin-Monotherapie (infusional oder oral) enthält, ist die adjuvante CTx mit vier Zyklen fester Bestandteil der postoperativen Nachbehandlung. Bei klinisch kompletter Remission (cCR) nach neoadjuvanter RCT kann trotz guter Daten der Verzicht auf eine OP nicht generell empfohlen werden, da die Bildgebung keinen sicheren Nachweis einer cCR erlaubt. Im Falle eines Lokalrezidivs nach Operation sollte eine erneute Operation und bei nicht vorbestrahlten Patienten auch die Radiotherapie als Optionen interdisziplinär besprochen werden.

Therapie des metastasierten KRK (mKRK) Stadium 4

Mehr als 50% aller kolorektalen Karzinome metastasieren im Verlauf der Erkrankung. Während früher diese Patienten als palliativ eingestuft wurden, kann man heute davon ausgehen, dass bei ca. 25% der Patienten mit sogenannter limitierter Metastasierung (isoliert hepatisch/pulmonal) ein kuratives Potenzial besteht. In dieser Patientengruppe ist eine optimale, individuell zugeschnittene Therapieplanung wesentlich (12). Dabei richten sich die Therapiestrategien immer stärker an der molekularen Stratifizierung des Tumors aus.

So helfen Antikörper gegen den Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR) nur den Patienten mit Tumoren ohne KRAS- und NRAS-Mutationen (ca. 50% aller Patienten mit KRK). Sie sind daher auch nur für diese Patienten zugelassen. Unter EGFR-Therapie kann es durch Mutationen zu erworbenen Resistenzen kommen, die einen Wechsel der Therapie erforderlich machen. Der Mutationsstatus wird aus Tumorgewebe bestimmt. Möglicherweise wird er zukünftig an im Blut zirkulierenden Tumorzellen messbar sein („liquid biopsy“) (13).

Bislang war bei Wildtyp-Tumoren die EGFR-Inhibition zusätzlich zur Kombinationschemotherapie Standard in der Erstlinientherapie des mKRK. Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Lokalisation des Tumors einen wesentlichen Einfluss hat auf Prognose und Ansprechen auf eine Kombinationstherapie mit monoklonalen Antikörpern. Die Arbeits-

gemeinschaft Internistische Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft (AIO) hat hieraus bereits eine Empfehlung abgeleitet (14): bei linksseitigen Tumoren und RAS-Wildtyp Kombination aus EGFR-Inhibitoren plus Chemotherapie, bei rechtsseitigen Tumoren unabhängig vom RAS-Status Bevacizumab-haltiges Regime.

Unabhängig vom molekularen Subtyp des KRK werden Patienten mit mKRK in vier Subgruppen unterteilt:

Gruppe 1:

Patienten mit primär technisch resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen.

Gruppe 2:

Patienten mit potenziell resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen bei Ansprechen auf eine systemische Therapie.

Gruppe 3:

Patienten ohne Option für eine Resektion mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress.

Gruppe 4:

Patienten mit multiplen nicht resektablen Metastasen, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder mit schwerer Komorbidität.

Therapie Gruppe 1

Eine Resektion von Fernmetastasen (synchron oder metachron) in Leber oder Lunge ist dann indiziert, wenn nach Beurteilung durch einen in der Metastasen-Chirurgie erfahrenen Chirurgen der Primärtumor und die Metastasen vollständig (R0) resektabel sind. Eine Entscheidungshilfe kann z. B. der Fong-Score sein (15). Voraussetzungen sind eine ausreichende Restfunktion des Organs, keine schweren Komorbiditäten und ein guter Allgemeinzustand des Patienten ((ECOG Performance Status: 0–2; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group). Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt in dieser Situation aktuell nur innerhalb von Studien.

Da nach kurativer Resektion nur etwa 15–30 % der Patienten langfristig rezidivfrei bleiben, sollte nach erfolgter R0-Resektion eine adjuvante Therapie analog der Behandlung im UICC-Stadium III erfolgen (6).

Therapie Gruppe 2

Bei ca. 25–35 % der Patienten mit primär nicht resektablen Metastasen gelingt es mit einer medikamentösen Vorbehandlung, die Metastasengröße soweit zu reduzieren, dass sich ein kurativer Ansatz ergeben kann. Dabei werden in der Regel Kombinationen aus einem monoklonalen Antikörper und zwei bis drei Chemotherapeutika eingesetzt (FOLFOX, FOLFIRI oder FOLFOXIRI).

- **RAS-Wildtyp:** Cetuximab oder Panitumumab in Kombination mit 5-FU und Irinotecan (FOLFIRI), oder mit Oxaliplatin (FOLFOX).
- **RAS-mutiert:** 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) oder FOLFOX plus Bevacizumab.

Aufgrund der chemotherapieinduzierten, insbesondere auch hepatischen Nebenwirkungen und gesteigerter perioperativer Morbidität wird die Therapie nur bis zum Erreichen einer

technischen Operabilität durchgeführt (zwei bis sechs Monate mit Re-Staging alle acht bis zehn Wochen) (16). Da der Stellenwert einer CTx nach R0/R1-Resektion nicht gesichert ist, bleibt die postoperative Fortführung der Therapie eine Einzelfallentscheidung.

Therapie Gruppe 3

Diese Patienten benötigen bei tumorbedingten Symptomen und/oder raschem Progress ebenfalls eine intensivierete Chemotherapie. Da hier aber eine palliative Situation besteht, sollte die Auswahl der Chemotherapie anhand von Vorerkrankungen (u. a. Diabetes mellitus, Leberschädigung, Polyneuropathie), Allgemeinzustand des Patienten und zu erwartendem Nebenwirkungsprofil getroffen werden. Sinnvoll ist hier ein Step-down-Konzept mit dem Ziel einer initial raschen Tumorregression. Hier gelten die Empfehlungen wie in der Gruppe 2. Die optimale Dauer einer Induktionstherapie ist unklar, sollte aber drei bis sechs Monate nicht überschreiten. Bei Erreichen einer Krankheitskontrolle sollte dann eine intensitätsreduzierte Erhaltungstherapie für eine langfristige Tumor- und Krankheitskontrolle, Symptomverbesserung und Erhaltung der Lebensqualität durchgeführt werden. Bei Progress unter der Erhaltungstherapie kann die jeweils ursprüngliche Erstlinientherapie wieder eingesetzt werden.

Therapie Gruppe 4

Therapieziel bei diesen oligosymptomatischen Patienten ist eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei geringer Toxizität und Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität.

Eine Kombinationstherapie ist in jedem Falle einer Monotherapie vorzuziehen (17). Eine gut verträgliche Therapieoption ist die Kombination von Capecitabin oder 5-FU mit Bevacizumab. Grundsätzlich wird eine Chemotherapie bis zum nachweisbaren Progress fortgeführt. Bei stabilem Krankheitsverlauf unter der Therapie können Therapiepausen erwogen werden.

Zweitlinientherapie: Nach Progress wird in der Regel zunächst mit Ausnahme des Fluoropyrimidins kein Chemotherapeutikum aus der Erstlinientherapie weitergeführt. Oxaliplatin wird durch Irinotecan ersetzt oder umgekehrt. Bei den zielgerichteten Therapien wird bei Patienten mit RAS-Wildtypen, die in der Erstlinie keinen EGFR-Antikörper erhalten haben, Cetuximab oder Panitumumab eingesetzt, während bei Patienten mit RAS-Mutationsstatus Bevacizumab beibehalten (18) werden kann („treatment beyond progression“). Für Aflibercept, das eine Zulassung hat in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die nicht (mehr) für die Behandlung mit einem Oxaliplatin-haltigen Protokoll geeignet sind, besteht aus Sicht der AkdÄ ein allenfalls geringer Zusatznutzen bei relevanten Nebenwirkungen (19). Für eine weitere Option, nämlich die Kombination des VEGFR-2-Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI (20) bewertet die AkdÄ die aktuelle Studienlage wegen methodischer Schwächen als unzureichend, um einen Zusatznutzen belegen zu können (21). Der Stellenwert des vom RAS-Status unabhängigen Kombinationspräparats TAS-102 (Kombination aus Trifluoridin und dem Abbauehemmer des Trifluoridins dem Tiparacilhydrochlorid) (22) jenseits von ersten positiven Studienergebnissen muss abgewartet werden.

Künftige Konzepte: DNA-Mismatch-Reparatur (MMR) defiziente Tumoren, die 5–10 % aller Patienten mit mKRK ausmachen, produzieren viele immunologisch „auffällige“ Proteine, die als „nicht-selbst“ erkennbare Antigene das Immunsystem gegen den Tumor stimulieren können. Checkpoint-Inhibitoren wie die Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab setzen hier an. Trotz einer Zulassung in den USA ist der klinische Stellenwert dieses Behandlungsansatzes nicht klar. Gesichert ist allerdings, dass wir durch diese Therapien mit ungewohnten und ausgeprägten immunvermittelten Nebenwirkungen konfrontiert werden (23). Selektionierte Patienten zeigen bestimmte Mutationsmuster mit HER2-Überexpression (bislang relevant bei Mamma- und Magenkarzinom). Eine Kombinationstherapie, die eine HER2-Blockade einschließt, scheint bei dieser Patientengruppe in ersten Studien einen Überlebensvorteil zu ermöglichen (24;25).

Fazit für die Praxis

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms hat sich in den letzten 15 Jahren kontinuierlich verbessert und zu einer deutlichen Verlängerung des Langzeitüberlebens geführt. Neben verfeinerten klassischen Behandlungsstrategien (z. B. Ersatz von infusionalem 5-FU durch

Capecitabin) und neuen Substanzen stehen molekular definierte Therapiekonzepte im Vordergrund (z. B. FOLFOXIRI + Bevacizumab bei mKRK mit BRAF-Mutation), die eine zunehmende Individualisierung der Therapie ermöglichen.

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausgabe; Berlin: Robert Koch-Institut, 2015.
- 2 Force USPST: Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627-637.
- 3 Renzulli P, Laffer UT: Learning curve: the surgeon as a prognostic factor in colorectal cancer surgery. *Recent Results Cancer Res* 2005; 165: 86-104.
- 4 Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al.: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-2919.
- 5 Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg.): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage; Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2010.
- 6 Pox C, Aretz S, Bischoff SC et al.: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 – Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 753-854.
- 7 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: "Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf) (Stivarga®), Nr. 352, A15-43, Version 1.0, 23.12.2015": <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Regorafenib/Regorafenib-NB.pdf>. Berlin, 25. Januar 2016.
- 8 Andre T, Boni C, Navarro M et al.: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
- 9 Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al.: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465-1471.
- 10 Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ et al.: Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2335-2342.
- 11 Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al.: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-1097.
- 12 Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-2516.
- 13 Bettgeowda C, Sausen M, Leary RJ et al.: Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014; 6: 224ra24.
- 14 Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Arbeitsgruppe Kolon-/Rektum-/Dünndarntumoren: Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ohne Nachweis einer RAS Mutation unter Berücksichtigung der primären Tumorlokalisation: http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO_update%20Oktober%202016.pdf. Berlin, 31. Oktober 2016.
- 15 Fong Y, Fortner J, Sun RL et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-318; discussion 318-321.
- 16 Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al.: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-2072.

(Zitate 17–25 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Dr. med. Christiane Fibbe, Hamburg
c.fibbe@ik-h.de

- 17 Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al.: Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143-152.
- 18 Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al.: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37.
- 19 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V "Aflibercept (Zaltrap®), Nr. 165, A 13-08, Version 1.0, 29.05.2013": <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Aflibercept/Zaltrap/Aflibercept-EB.pdf>. Berlin, 24. Juni 2013.
- 20 Taberero J, Yoshino T, Cohn AL et al.: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499-508.
- 21 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: "Ramucirumab neues Anwendungsgebiet: KRK (Cyramza®), Nr. 401, A16-10, Version: 1.0, Stand: 30. Mai 2016": <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ramucirumab/Ramucirumab-IE-KRK.pdf>. Berlin, 22. Juni 2016.
- 22 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-1919.
- 23 Le DT, Uram JN, Wang H et al.: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520.
- 24 Siena S, Sartore-Bianchi A, Trusolino L et al.: Therapeutic dual inhibition of HER2 pathway for metastatic colorectal cancer (mCRC): The HERACLES trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl. 3): 565.
- 25 Hurwitz H, Raghav KPK, Burris HA et al.: Pertuzumab + trastuzumab for HER2-amplified/overexpressed metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim data from MyPathway. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 4): 676.