

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

# Wachsender Diskussionsbedarf durch mehr Optionen

Auch in diesem Jahr trat eine hochkarätige Gruppe an, um interessante Studienergebnisse zum Thema Kolorektalkarzinom am DGHO zu diskutieren. Die neuen Erkenntnisse im palliativen, perioperativen und adjuvanten Setting führen dazu, dass die Qual der Wahl mittlerweile zu stundenlangen Diskussionen führen könnte, wenn nicht Experten klar Stellung beziehen würden.

Das wissenschaftliche Symposium „Kolorektales Karzinom“ beim DGHO war sehr gut besucht, gilt es doch, bei den dramatischen Veränderungen in den Therapiemöglichkeiten am Ball zu bleiben. FOLFOX plus VEGF-Antikörper oder doch besser FOLFIRI plus EGFR-Antikörper in der 1st line, welche Argumente überzeugen? – Prof. Dr. Richard Herrmann, Basel, liess als Vorsitzender die Zuhörer abstimmen, bevor er die Experten um ihre Statements bat. Das Publikum war vor und nach den Vorträgen unentschieden, viele enthielten sich der Stimme. Ein Hinweis darauf, dass hier noch weitere Daten gesammelt und Überzeugungsarbeit geleistet werden muss.

## Perioperative Therapie

Vier Fragenkomplexe beantwortete **Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz** vom Interdisziplinären Tumorzentrum Mannheim: Was sind die perioperativen Standards beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom? Wann ist beim Lokalrezidiv eine perioperative Radiotherapie nötig? Wie kann bei Fernmetastasen die perioperative Chemotherapie optimiert werden und wer braucht eine adjuvante Therapie?

Die Frage, adjuvante oder neoadjuvante Radiochemotherapie wurde von Sauer et al. untersucht und zugunsten des neoadjuvanten Therapieansatzes entschieden und in die Leitlinie S3 aufgenommen. „Das schlechteste was sie machen können für die Patienten ist eine Strahlentherapie alleine“, sagte Prof. Hofheinz. Das habe die EORTC-Studie 22921 eindeutig gezeigt. „Es sollte unbedingt eine perioperative Chemotherapie erfolgen, diese ist aber noch verbesserungsbedürftig.“

Das Rezidivrisiko nach R0-Resektion zeigt, dass je grösser die Eindringtiefe ins perirektale Fettgewebe ist, umso deutlicher sinkt die 5-Jahresüberlebensrate. Die holländische Rektumstudie von Van Gijn et al. bestätigt, dass eine Qualitätsgesicherte Chirurgie mit 5x5 Gray Bestrahlung nicht besser abschneidet, es sogar zu einer Übersterblichkeit im Bestrahlungsarm kam [1]. „Was der Chirurg nicht rausholt, erreichen sie auch anders nicht“, kommentierte Prof. Hofheinz. Es gelte, aufzupassen, nicht die falschen Patienten einer Strahlentherapie zuzuführen und mehr zu schaden als zu nützen. Durch eine Verbesserung in den bildgebenden Verfahren und wenn endlich gute Tumormarker zur Verfügung stünden, könnte man vorankommen, so die Hoffnung.

Liegen bei einem Patienten bereits Fernmetastasen vor, so ist die internistische Onkologie gefordert. Drei Strategien zur Verbesserung des Überlebens sind in der Diskussion: perioperativ ein Einsatz besserer Medikamente, die Optimierung der Anwendung der Chemotherapie,



Prof. Dr. med. Richard Herrmann, Basel (li.); Prof. Dr. med. Claus-Henning Köhne, Oldenburg

rapie, eventuell unter Verzicht auf die Bestrahlung, ohne das Überleben zu gefährden. In einer Untersuchung Capecitabin vs. 5-FU in der perioperativen Therapie eingesetzt, adjuvant und neoadjuvant, zeigte sich eine Gleichwertigkeit. Es zeigte sich eine idente Lokalrezidivrate (6% vs. 7%), aber eine ersichtlich geringere Fernmetastasierungsrate (19% vs. 28%;  $p=0,037$ ). Auch die 5-Jahres-Überlebensrate war im Capecitabin-Arm signifikant besser (76% vs. 67%;  $p=0,0004$  bei der statistischen Nichtunterlegenheitsanalyse). „In Anbetracht des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der guten Daten zum Gesamtüberleben kann Capecitabin den bisherigen Standard 5-Fluorouracil ersetzen“ [2]. Eine intensiviertere präoperative Radiochemotherapie, die noch Oxaliplatin dazu enthielt, zeigte in Studien eine erhöhte Toxizität und führte nicht zu einer Steigerung der Rate pathologisch kompletter Remissionen [3]. Die Nebenwirkungsrate schreckte ihn als internistischen Onkologen aber nicht, betonte Prof. Hofheinz und verwies auf noch laufende Studien. Die Bücher sind für ihn noch nicht geschlossen. Ausserhalb von Studien würde er allerdings aktuell kein Oxaliplatin dazugeben.

Eine weitere Verbesserungsmöglichkeit wird in der Optimierung der postoperativen Anwendung der Chemotherapie gesehen, da sich gezeigt hat, dass zu oft nicht alle geplanten Zyklen verabreicht werden. Mit einer strengen präoperativen Chemotherapie (erst alle Zyklen, dann Operation) konnte zwar die Compliance, nicht aber das Ergebnis verbessert werden. Neu wird nun eine „Reverse Induktionstherapie“ untersucht: erst Radiochemotherapie, dann Chemotherapie FOLFOX, dann noch Abwarten und schliesslich die Operation. Als Hilfsmittel für die Risikoabschätzung verwies Hofheinz auf die Website [www.PredictCancer.org](http://www.PredictCancer.org).

**Dr. med. Gunnar Folprecht** hinterfragte mit seinen Ausführungen, ob FOLFOX adjuvant nach wie vor für alle ein „Muss“ sei. Für ihn spielen das Alter und der Allgemeinzustand die entscheidende Rolle, auch ob Oxaliplatin dazu soll oder nicht [4]. „Wir haben ja alle nicht nur fitte Marathonläufer in unseren Praxen, im Alltag ist es wenig hilfreich, wenn die Patienten aufgrund der Langzeittoxizität vom Spital womöglich dann direkt ins Heim müssen“, pointierte Folprecht. Je älter die Patienten, umso wichtiger werde

auch ein geri-atrisches Assessment und dann sei oft Zurückhaltung angebracht, wurde angemerkt.

### Optimale Erstlinie bei mKRK

Vier Stufen (STEPS) gilt es nach **Prof. Dr. med. Claus-Henning Köhne**, Oldenburg beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mKRK) zu klären, um bei der Festlegung der Therapie das Wesentliche zu berücksichtigen. 1. Festlegung der Strategie (kurativ vs. palliativ), 2. Tumorbiologie (aggressiv, weniger aggressiv), 3. EGFR-Status (Wildtyp vs. mutiert) und 4. Patientenfaktoren. Anhand dieser Kriterien lassen sich drei Gruppen bilden, führte er weiter aus und je nachdem sollten die Patienten einer intensiven oder weniger intensiven Therapie zugeführt werden.

**Gruppe 1:** Potenziell resezierbare Metastase: Argumente für einen EGFR-Antikörper in Kombination mit Chemotherapie beim Wildtyp gebe es quantitativ (durch höhere Remissionsrate), qualitativ (durch eine grössere Tumorverkleinerung) und zeitlich (durch eine schneller eintretende Remission). FOLFOX erzeugt eine höhere Remissionsrate als CapeOx, Bevacizumab erhöht die Remissionsrate nicht.

**Gruppe 2:** Nicht resezierbare Metastasen, hohe Tumorlast, Tumorassoziierte Symptome: hier fehlen noch Studien zu, aber. Durch die höhere Remissionsrate mit EGFR-Antikörpern spreche einiges für den Einsatz, da eine schnellere Verbesserung des Allgemeinzustandes erreichbar sei, führte Köhne aus.

**Gruppe 3:** Langsame Progression und niedrige Tumorlast. FOLFIRI sollte bevorzugt werden, weil Irinotecan i.v. einen Überlebensvorteil und weniger Langzeittoxizität gezeigt habe.

„Bei K-RAS-Wildtyp-Tumoren ist FOLFIRI plus EGFR-Antikörper mein Standard. Für mich ist der Standard FOLFOX plus Bevacizumab in den USA unverständlich. Es zeigt sich eine Diskrepanz zwischen der Marketing- und der wissenschaftlichen Evidenz,“, sagte Köhne in Basel. Das positive Votum für EGFR-Antikörper sei für ihn hingegen klar aus den Studien CRYSTAL, PRIME, OPUS abzuleiten. COIN, NORDIC waren zwar eher negativ, diese Studien sprechen aber nicht gegen die Antikörper per se [5]. Hauptargumente für Köhnes Strategie:

- ▶ FOLFIRI hat weniger Langzeittoxizität (Neurotoxizität) als FOLFOX
- ▶ FOLFIRI hat in drei von 4 randomisierten Studien einen Überlebensvorteil gezeigt
- ▶ EGFR plus FOLFIRI erhöht die Resektabilität (Gruppe 1) und das Gesamtüberleben (Gruppe 3)
- ▶ VEGF plus CTx hat in der second line einen Überlebensvorteil gezeigt
- ▶ Für weitere Kriterien (RR, PFS, OS) bislang kein überzeugender Nachweis für FOLFOX für Bevacizumab oder fehlender Nachweis für FOLFIRI + Bevacizumab aus randomisierten Studien.

Prof. Köhnes Fazit: „Es gibt gute Gründe, VEGF für die Zweitlinie aufzuheben. In der Erstlinientherapie spielt Bevacizumab für mich noch keine Rolle, es muss seinen Platz erst finden“.

### Anti-VEGF Therapie für Patient einfacher

Den Contra-Part, warum FOLFOX plus VEGF-Antikörper berechtigterweise in USA Standard ist, sollte eigentlich Prof. Dr. med. Axel Grothey, Rochester, USA liefern. Da er verhindert war, sprang **Prof. Dr. med. Dirk Arnold**, UCCH Hamburg-Eppendorf ein. Er sieht in der Konsistenz der Daten, die in zahlreichen Phase III-Stu-

dien und in grossen Phase IV-Untersuchungen für Bevacizumab-Kombinationen erhoben werden konnten, ein gewichtiges Argument pro VEGF-Antikörper. Viel wichtiger sei für ihn aber die Frage: Was will der Patient, was beschäftigt ihn? Die überwiegende Mehrzahl mit einem mKRK sei in einer palliativen Situation und die Hauptziele Lebensverlängerung und Erhalt der Lebensqualität, ohne durch Symptome der Erkrankung oder Nebenwirkungen der Therapie zu sehr beeinträchtigt zu werden. „Es soll einfach sein für die Patienten und sie wollen wenig spüren von ihrer Krankheit“, so eine Erfahrung [6].

Für ein Regimen FOLFOX plus Bevacizumab spricht nach Prof. Arnold:

- ▶ Wirksamkeit und Toxizitätsprofil
- ▶ Geprüfte Deeskalation („OPTIMOX“ mit Bevacizumab) und fakultativ orale Verabreichung (mit Capecitabin anstelle von infusionalem 5-FU)
- ▶ Gleiche Wirksamkeit wie FOLFIRI-Cetuximab hinsichtlich progressionsfreien Überlebens - ohne molekulare Selektion
- ▶ Gute Daten bei Lebermetastasen, gerade auch hinsichtlich pathohistologischer Remission
- ▶ FOLFOX als OPTIMOX zeigt weniger NW als FOLFIRI, Bevacizumab weniger als Cetuximab.

„Die Daten aus den USA zeigen, dass die Ergebnisse in der breiten Anwendung sogar noch besser sind als nach den Ergebnissen der Phase III-Studien erwartet“, betonte Prof. Arnold. Das mediane PFS bei mittlerweile über 3000 Patienten liege bei über zehn Monaten und zeige einen klaren Vorteil in Aktivität und Toxizität. Durch eine Deeskalation der Chemotherapie im Verlauf („OPTIMOX“) seien gleich gute Ergebnisse erzielbar bei exzellenter Maintenance und hoher Wirksamkeit, fasste Prof. Arnold zusammen. Die Patienten müssten nur alle drei Wochen zur Infusion, mit FOLFIRI-Cetuximab hingegen jede Woche, und es komme zu keiner Stigmatisierung (Akne, Alopezie). FOLFOX plus Bevacizumab wirke auch bei Kras-Wildtyp und ohne schädigende molekulare Selektion (PFS KRAS WT >11 Monate).

In der Diskussion wurde nach Daten zur Erhaltungstherapie gefragt oder ob Pausen möglich sind. Daten gibt es hier nur wenige für die OPTIMOX-Kombination mit Bevacizumab (US CONCEPT Studie). Der Patient in Remission sei aber in jedem Fall ein Kandidat für eine Deeskalation. In einem Jahr kommen Studien zur Publikation, die noch offene Fragen hinsichtlich der optimalen „Maintenance“ beantworten werden, so der Hinweis. Aktuell sind fünf Medikamente und drei Therapielinien in Studien.

▼ SMS

Quelle: DGHO Basel, Wissenschaftliches Symposium „Kolorektales Karzinom“, Oktober 2011

#### Literatur:

1. van Gijn W et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):575-82.
2. Hofheinz et al. *J Clin Oncol* 29: 2011, 8suppl; abstr. 3504.
3. Roh et al. *J Clin Oncol* 29: 2011, suppl. abstr. 3505.
4. Wolmark N. et al. Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Colon Cancer: Updated Results of NSABP C-07 Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29(28):3768-74
5. Köhne C.-H.: Advances in the treatment of advanced colorectal cancer. How to integrate molecular targeted agents in the continuum of care. *Ann Oncol* (2010) 21(suppl 7):
6. Arnold D, Bokemeyer C.: Clinical trials and personalized medicine in oncology? *Onkologie.* 2010;33 Suppl 7:25-9.