Interdisziplinärer Workshop Kolorektale Karzinome

Fügen, 26.–27. Januar 2001

Chair: H.-J. Schmoll, Halle

S. Karger
Medical and Scientific
Publishers
Basel · Freiburg
Paris · London
New York · New Delhi
Bangkok · Singapore
Tokyo · Sydney

KARGER

Beilage zu **ONKOLOGIE** Band 24, Heft 2, April 2001
International Journal for
Cancer Research and Treatment

0101/19102926(XEL-BEI-EXPWORKSHOP)

Durch neue Behandlungsverfahren und Medikamente sind die Therapieentscheidungen bei Krebserkrankungen des Darms komplexer geworden. Vielversprechende neue Substanzen wie Capecitabin, Oxaliplatin und Irinotecan sowie deren Kombinationen stehen zur Verfügung. Dadurch zeichnen sich deutliche Verbesserungen in der Therapie der kolorektalen Karzinome ab.

Neoadjuvante Chemotherapien vor Metastasen Chirurgie geben zur Hoffnung Anlass, dass Heilung häufiger auch bei fortgeschrittener Erkrankung erreicht werden kann.

Um die neuen Möglichkeiten zu diskutieren, trafen sich Chirurgen, Internisten, Gastroenterologen, Strahlentherapeuten und Hämatonkologen deutscher Kliniken zu einem interdisziplinären Workshop. Chairman Hans-Joachim Schmoll führte neue Erkenntnisse, Meinungen und Kritik an Überholtem zusammen. Sein Ziel war es, Konsens zu den angesprochenen Themen zu formulieren und festzulegen, welche Fragen zukünftig in klinischen Studien bearbeitet werden sollten.

Früherkennung: ungenutzte Möglichkeiten

Die Prävalenz der kolorektalen Karzinome beträgt in den westlichen Industrieländern 50 pro 100 000 Einwohner (Abb. 1). In Deutschland kommt es zu 50 000 Neuerkrankungen jährlich. Etwa 29 000 Betroffene sterben in Deutschland jedes Jahr an der Erkrankung.

Nach Auffassung von Ullrich Graeven gehören die kolorektalen Karzinome zu den am besten erforschten Krebserkrankungen des Menschen. Die Entwicklung von normaler Schleimhaut zu Adenom und Karzinom ist gut charakterisiert. Neben dem Zervixkarzinom ist das Kolorektalkarzinom der einzige Tumor, bei dem Früherkennung möglich ist und sogar prämaligne Stufen koloskopisch erkennbar sind. Leider wird die Möglichkeit, den Stuhl auf okkultes Blut untersuchen zu lassen, zu selten wahrgenommen. Auch die Akzeptanz von Sigmoidoskopie oder Koloskopie ist gering, obwohl sie nachweislich zur Reduktion von Tumorerkrankungen führen könnte (Abb. 2) [Winawer et al., 1993; Bennett und Hardcastle, 1994]. Wünschenswert wäre, ab dem 50. Lebensjahr in 10-jährigen Abständen eine Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung durchzuführen. Die Methode ermöglicht es, Polypen und Adenome zu erkennen, abzutragen und damit die Entstehung von Karzinomen zu verhindern. Geschieht

Abb. 1. Kolorektale Karzinome: Inzidenzen in den Industrieländern.

	Sigmoidoskopie + Hämoecult	Nur Hämoecult
Randomisierte Patienten	14538	14479
Untersuchte Patienten	4645	8809
Adenome über 1 cm (pro 1000 Patienten)	12,2	3,1
Karzinom entdeckt (pro 1000 Patienten)	1,5	0,5

Abb. 2. Screening auf kolorektale Karzinome. Mit Sigmoidoskopie als einem Bestandteil des Routine-Screenings werden Adenome und kolorektale Karzinome häufiger erkannt als mit dem alleinigen Test auf okkultes Blut.

dies nicht, entwickeln sich 24% der Adenome innerhalb von 10 Jahren zu Karzinomen. Verwandte 1. Grades von Darmkrebspatienten tragen ein erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken. Sie sollten ab 10 Jahre bevor sie das Alter der Indexperson erreichen, regelmäßig untersucht werden. Ein fast 100%iges Risiko zu erkranken tragen Träger des mutierten FAP(Familiäre adenomatöse Polyposis)-Gens. Bei 5–10% der Darmkrebsfälle liegt HNPCC (Hereditary Non-polyposis Colon Cancer) vor, der offenbar durch Mutationen im DNA-Reparatursystem entsteht. Ein großer Teil der Fälle, die heute noch den sporadischen kolorektalen Karzinomen zugerechnet werden, lassen ebenfalls eine genetische Disposition vermuten.

Diagnostik in Vor- und Nachsorge: Was ist sinnvoll?

Konsensuskonferenzen empfehlen den an der Darmkrebsbehandlung beteiligten Ärzten, sich auch in der Auswahl der Diagnostik nach Ergebnissen der «Evidence-Based Medicine» zu richten. Es ist jedoch fraglich, ob bei allen Indikationen der Sinn diagnostischer Maßnahmen in aufwendigen Studien überprüft werden kann. Nach Auffassung von Helmut Messmann sollten diagnostische Methoden validiert werden, die Kriterien ihrer Anwendung aber im Einzelfall flexibel sein. Messmann berichtete von kontrollierten randomisierten Studien, wonach der Test auf okkultes Blut im Stuhl die Mortalität bei kolorektalen Karzinomen um 25% senkt [Mandel et al., 1999]. Die Anwendung von Sigmoidoskopie oder Koloskopie als Screening-Untersuchungen verringert die Mortalität zusätzlich.

Koloskopische Untersuchungen von Verwandten 1. Grades, 10 Jahre bevor sie das Alter der an Darmkrebs erkrankten Person erreichen, sind sinnvoll, obwohl dieses Vorgehen bisher durch randomisierte Studien nicht gestützt wird, also auf «Expertenmeinung» basiert. Kinder von Risikopatienten mit FAP werden im Alter von 10 Jahren humangenetisch untersucht, Träger des Gens jährlich rektosigmoidoskopiert und ab dem 25. Lebensjahr jährlich koloskopiert.

Positronenemissionstomografie (PET) ist relativ spezifisch für die Detektion von Metastasen, jedoch sehr teuer und damit nicht als Routinemaßnahme geeignet. In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob der Einsatz von PET sich auf die Überlebenszeit von Darmkrebspatienten auswirkt.

Die virtuelle Koloskopie mittels Computer-Tomografie (CT) oder Magnetresonananz (MR) ist ein interessantes Verfahren. Sie ermöglicht die Detektion von Karzinomen und Polypen bis 5 mm mit einer Sicherheit von 80%, allerdings bei etwa 20% falsch-positiven Befunden [Fenlon et al., 1999]. Dieses Verfahren befindet sich derzeit noch im experimentellen Stadium und ist nur an wenigen Zentren durchführbar. Joachim Preiß hat im Rahmen einer Studie zum Thema »Nachsorge« Patienten untersucht, die ihm nach Resektion des Tumors zur adjuvanten Therapie überwiesen worden waren. Bei 36 (9%) von 428 Patienten mit M0-Staging wurden vor Beginn der Chemotherapie jedoch Metastasen entdeckt. Diese Patienten konnten daher nur palliativ behandelt werden. Bei der Hälfte der 392 M0-Patienten wurde nach Abschluss der adjuvanten Therapie eine konsequente Nachsorge durchgeführt. Nur bei 4 dieser knapp 200 Patienten wurden klinisch unauffällige Rezidive in der Routinenachsorge erkannt. Ein größerer Teil der Rezidivpatienten gab am Nachsorgetermin Beschwerden an, die dann zum Nachweis der Metastasierung führten. Die Mehrzahl der Patienten mit einem Tumorrezidiv ging somit unabhängig von der Nachsorge wegen Beschwerden im Verdauungstrakt zum Arzt. Die meisten Metastasen wurden also nicht durch die Routine-nachsorge identifiziert.

Nach Ansicht von Preiß sind genaue Befragung und körperliche Untersuchung in der Nachsorge die wichtigsten Maßnahmen. Veränderung der Stuhlfrequenz sowie Wechsel von Durchfall und Verstopfung können auf ein Rezidiv hinweisen.

Eine Sonografie des Abdomens ist nach Ansicht von Preiß in der Nachsorge nur dann sinnvoll, wenn sich der Arzt mindestens 10–15 min pro Untersuchung Zeit nimmt und ein hochauflösendes Gerät zur Verfügung hat. Eine Endoskopie sollte in der Nachsorge alle 3 Jahre, ein CT in Verdachtsfällen und bei fragwürdiger Sonografie durchgeführt werden.

Der Wert von Tumormarkerbestimmungen wird generell überschätzt: Nach Studienergebnissen hat die Bestimmung von CEA nicht zu Maßnahmen geführt, die das Leben der betroffenen Patienten verlängerten.

Chirurgie des Primärtumors

Matthias Lorenz hält die Chirurgie des Kolon- und besonders des Rektumkarzinoms in vielen deutschen Kliniken für verbesserungsbedürftig. Man findet je nach Klinik sehr unterschiedliche Rezidivfrequenzen. Lokalrezidive entstehen durch Metastasen in der Anastomose, durch ungenügenden Sicherheitsabstand bei der Exzision und als Reimplantationsmetastasen vermutlich durch Tumorzellen, die im Darmlumen verbleiben. Regionale Lymphknotenmetastasen sowie extraluminale Rezidive entstehen durch insuffiziente Chirurgie, insbesondere durch zu geringe laterale Sicherheitsabstände. Ein N0-Staging ohne Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten ist fragwürdig.

Je nach Lokalisation des Kolonkarzinoms werden unterschiedliche Lymphknoten befallen. Besonders problematisch sind Tumoren der rechten oder linken Flexur. Tumoren der linken Flexur metastasieren zu 90% in die Lymphknoten der Arteria colica sinistra, aber auch gelegentlich in die A. colica media. Bei Tumoren der rechten oder linken Flexur sollte

Abb. 3. Durch Chemotherapie kann der Anteil resezierbarer Metastasen erhöht werden (Paul Brousse Hospital, 872 Patienten von 1988 bis 1996).

man nicht zurückhaltend operieren, sonst ist vermehrt mit Lokalrezidiven zu rechnen.

Metastasenchirurgie

Vor 1990 sah man in der Metastasenresektion in der Leber keinen Sinn. Auch heute gibt es dazu noch keine randomisierten Studien, sondern nur retrospektive Analysen (Abb. 3). Als resektabel gelten Metastasen dann, wenn nach der Resektion voraussichtlich ausreichend funktionsfähiges Leberparenchym erhalten bleiben wird. Vor der Entscheidung für die Exzision von Metastasen kann die Durchführung einer PET sinnvoll sein, um solitäre von disseminierten Metastasen zu unterscheiden. Für letztere ist Metastasen-chirurgie nicht sinnvoll.

Thomas Lehnert berichtete von einer Studie an Patienten, die die Kriterien für Metastasenchirurgie erfüllten. Bei R0-Resektion betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 25–30%. Die Letalität bei der Operation lag bei 3%.

Die Überlebensrate wurde statistisch gesehen von der Größe der Metastasen ebenso wenig beeinflusst wie vom Alter der Patienten. Die Anzahl der Metastasen war erst dann von Bedeutung für die Lebenserwartung, wenn mehr als 3 vorhanden waren.

Mit der Überlebensrate korreliert waren:

- histologisches »Grading« der Metastase,
- der Blutverlust während der Operation,
- der Sicherheitsabstand zur Metastase und
- der Lymphknotenstatus des Primärtumors.

Auch sekundäre Metastasen können erfolgreich entfernt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt ebenfalls bei 25–30%. Lungenmetastasen können mit ähnlicher Prognose reseziert werden.

Chirurgie des Rektumkarzinoms

Karsten Ridwelski beschrieb die Entwicklungen auf dem Gebiet der Chirurgie des Rektumkarzinoms. Bis vor 30 Jahren war es Standard, das Rektum mit Sphincter ani zu entfernen und dabei Sexual- und Blasenfunktion zu zerstören. Trotz radikaler Operation musste man mit Rezidivraten zwischen

30 und 50% rechnen. Die Ursachen dafür waren Belassen des Mesorektums im kleinen Becken und nicht konsequent ausgeräumte Lymphbahnen. Erst als dies geändert und zusätzlich die Arteria mesenterica inferior stammnah an der Aorta abdominalis abgesetzt wurde, sanken die Lokalrezidivraten. In den 80er Jahren erkannte man, dass der Sphinkter vielfach ohne Erhöhung der Lokalrezidivrate erhalten werden konnte. Durch größere Sicherheitsabstände und vollständige Lymphknotenresektion sowie stärkere Beachtung des viszeralen Mesenteriums kann man heute Lokalrezidivraten zwischen 10 und 20% erreichen (Dukes A: 0–4%, B: 13–17%, C: 20–24%). Der Chirurg R. J. Heald hat in der Rektumchirurgie Maßstäbe gesetzt. Die TME (Totale Mesorektumexzision) ist die Grundlage für seine Technik der vollständigen Präparation von Rektum und Mesorektum einschließlich der anatomisch und pathologisch schwer erkennbaren Faszie. Wenn die nur am frischen Präparat erkennbare Faszie während der OP nicht zerstört wird, sind Lokalrezidive sehr viel seltener (Lokalrezidivrate: 6%, Gesamtrezidivrate: 31%). Wenn die TME in Deutschland Standard wäre, könnten Lokalrezidivraten deutlich unter 10% erreicht werden. Die Lokalrezidivrate ist allerdings stark vom Operateur abhängig. In einer Studie [Hermanek et al., 2000] wurden, je nach Chirurg, Lokalrezidivraten zwischen 5 und 55% gefunden. Qualitätssicherung der TME ist also dringend erforderlich. Die Rate der R1-Resektionen darf 10% nicht übersteigen.

Rektumkarzinom: Adjuvante und neoadjuvante Konzepte

Ziel einer neoadjuvanten Chemotherapie ist es, bei fortgeschrittenen Tumoren, die voraussichtlich nicht vollständig resezierbar sind, doch noch eine R0-Resektion zu erreichen. Von der neoadjuvanten Chemotherapie erhofft man sich eine

- Verkleinerung des Primärtumors,
- Verringerung der intraoperativen Tumorzell-Dissemination,
- frühe Eradikation von Mikrometastasen.

Jürgen Debus wies in seinem Vortrag darauf hin, dass die Aussagen älterer Studien zur adjuvanten bzw. neoadjuvanten Strahlentherapie des Rektumkarzinoms nur eingeschränkt gelten, da diese auf Methoden basieren, die zum Teil heute nicht mehr durchgeführt werden. Die Überlebensdaten sind aufgrund neuer Techniken weitaus besser als in der häufig zitierten, 1997 publizierten Studie [Swedish Rectal Cancer Trial, 1997]. Adjuvante Maßnahmen sind laut Debus immer notwendig, wenn sich bei Analyse des resezierten Präparats herausstellt, dass die Chirurgie insuffizient war.

Debus stellte eigene Daten zur intraoperativen, externen Bestrahlung von 176 Patienten mit Rektumkarzinom vor. Bei 72 der Patienten war dies die einzige Strahlenbehandlung, 18 Patienten wurden zusätzlich präoperativ und 54 Patienten postoperativ bestrahlt. Bei R0-resezierten Patienten betrug die Dosis 10 Gy, bei R1- und R2-resezierten Patienten 15–18 Gy. Ein wesentlicher Vorteil der intraoperativen Bestrahlung ist, dass potenziell gefährdete Strukturen geschützt werden können. Akutreaktionen am Dünndarm sind dadurch seltener. 6 Patienten erlitten Dünndarmobstruktionen als Strahlenspätreaktion. Dies ließ sich korrelieren mit dem Bestrahlungsfeld. Bei 6 Patienten kam es

Abb. 4. Vergleich der Kurven zur Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen unter 5-FU als 24-h-Infusion (gelb), 5-FU in Kombination mit Folinsäure (FS) als 24h-Infusion (rot) und 5-FU/FS als Bolusinjektion (grün). [Schmoll et al., 1999; Schmoll et al., 2000].

zu isolierten Lokalrezidiven, bei 37 zu Fernmetastasen, bei 8 Patienten zu beidem.

Sowohl TME als auch Strahlentherapie sind sehr komplexe Techniken, für die der Anwender sehr viel Erfahrung braucht. Studien zu TME mit und ohne adjuvanter Strahlentherapie sollten daher spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Chemotherapie im metastasierten Stadium

Alle Versuche, durch Änderungen der Dosierung und der Applikationszeiten eine Lebensveränderung bei 5-FU/FS-behandelten Patienten zu erzielen, sind fehlgeschlagen (Abb. 4). Die Bemühungen konzentrieren sich deshalb auf neue Kombinationsschemata und neue Substanzen.

Kombinationsstudien mit Oxaliplatin

Oxaliplatin eignet sich nach bisherigen Erfahrungen nicht zur Monotherapie. In Kombinationen verwendet, bewirkt die Substanz deutliche Fortschritte in der Chemotherapie kolorektaler Karzinome. Mit dem bisher überwiegend verwendeten Mayo-Klinik-Protokoll erzielt man in der palliativen Situation Remissionsraten von etwa 20% und eine Gesamtüberlebenszeit von knapp einem Jahr. Von den neuen Kombinationstherapien erwartet man Remissionsraten von über 50% und Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. Axel Grothey berichtete von Phase-III-Studien mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/FS als Erstlinien-Therapie bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen [de Gramont et al., 2000; Giacchetti et al., 1999]. 50% der Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, zeigten zumindest partielle Remission, die progressionsfreie Überlebenszeit verlängerte sich um durchschnittlich 3 Monate.

Grothey berichtete von eigenen Daten aus einer Phase-III-Studie zur Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms: Das Mayo-Regime wurde verglichen mit einem modifizierten Ardan-Protokoll plus Oxaliplatin (Oxaliplatin: 50 mg/m², FS: 500 mg/m², 5-FU: 2000 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15 und 22, Wiederholung ab Tag 36) [Grothey et al., 2000]. Bis auf die Neurotoxizität, die mit der Zyklanzahl bis zum Schweregrad 3–4 zunimmt, sind die unerwünschten

Wirkungen in beiden Armen der Studie ähnlich. Im Studienarm mit Oxaliplatin wurden Remissionsraten bis 50% beobachtet. Es ist statistisch noch nicht zu klären, ob sich dies auch in einer Lebensverlängerung widerspiegeln wird, weil 75% aller Patienten mittlerweile eine Zweitlinien-Therapie mit einer der neuen Substanzen erhalten haben.

Kombinationsstudien mit Irinotecan

Der Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan zeigt Wirksamkeit in der Monotherapie und bisher keine Kreuzresistenzen mit anderen Zytostatika. Zwei Zweitlinien-Therapiestudien bei fortgeschrittenen Kolonkarzinomen legten den Grundstein: Irinotecan erwies sich in Kombination mit 5-FU/FS «best supportive care» und 5-FU-Protokollen überlegen [Cunningham et al., 1998; Rougier et al., 1998]. Ullrich Graeven berichtete von Phase-III-Studien: Irinotecan in Kombination mit 5-FU-Infusionsprotokoll im Vergleich zu 5-FU-Infusionsprotokoll allein [Douillard et al., 2000] und Irinotecan in Kombination mit 5-FU-Bolusdosierung im Vergleich mit einem 5-FU-Bolusprotokoll [Saltz et al., 2000]. Beide Studien zeigten Erfolge in der Erstlinien-Therapie von Patienten mit metastasierter Erkrankung. Im Studienarm mit Irinotecan kam es häufiger zu Remissionen (41 versus 23%) und «stable disease» als in den Kontrollgruppen. Auch die Überlebenszeit konnte durch Kombination mit Irinotecan signifikant verlängert werden (16,8 versus 14 Monate).

Komplette Remissionen sind bei fortgeschrittenen metastasierten Kolonkarzinomen, auch bei Kombination von 5-FU mit Irinotecan, immer noch Einzelerscheinungen. Aber auch Patienten, die «stable disease» erreichen, profitieren von dieser Chemotherapie.

Da Irinotecan toxischer ist als 5-FU, muss die Wirksamkeit überzeugen, damit eventuelle Verluste in der Lebensqualität akzeptiert werden können. Offenbar unterscheidet sich die Stärke der unerwünschten Wirkungen danach, welches 5-FU-Protokoll in der Kombination mit Irinotecan verwendet wird. Eine häufige unerwünschte Wirkung von Irinotecan ist Diarrhöe. Da auch 5-FU Durchfall verursacht, befürchtete man zunächst, dass die Kombination mit Irinotecan gerade diese Nebenwirkung weiter verstärken würde. Dies ist aber nicht der Fall: Graeven berichtete von eigenen Daten einer Studie, in der Irinotecan und 5-FU/FS – entweder alternierend oder kombiniert gegeben – mit dem Mayo-Regime verglichen wurden. Die Vorstellung war, dass eine alternierende Gabe weniger toxisch sei. Erstaunlicherweise wurde die geringste Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Irinotecan und 5-FU/FS gefunden.

Letztlich führt die Kombinationstherapie von 5-FU/FS-Protokollen mit Irinotecan im Vergleich zu 5-FU/FS zu einer Verlängerung des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens um median 2,4 Monate. Dies ist zwar noch kein Durchbruch, doch lassen sich erstmals signifikante Verbesserungen erzielen.

Zuerst Irinotecan oder Oxaliplatin?

Die Teilnehmer des Workshops waren sich einig, dass jedem Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen im Laufe seiner Therapie Oxaliplatin und Irinotecan angeboten

werden sollten. Der Synergismus beider Substanzen mit 5-FU spricht dafür, dass auch in der Zweitlinien-Therapie 5-FU oder besser Capecitabin als Partner in der Kombinationstherapie eingesetzt werden sollte. Bei Progression könnte man in einem Cross-over Irinotecan bzw. Oxaliplatin austauschen. Es ist unklar, welches der beiden Medikamente in der Erst- bzw. Zweitlinien-Therapie sinnvoller einzusetzen ist. Vorläufige Ergebnisse von Cross-over-Studien, die auf dem ASCO 2000 (American Society of Clinical Oncology) vorgestellt wurden [Tournigand et al., 2000], zeigten, dass unterschiedliche Abfolgen der beiden Medikamente zu identischen Überlebenszeiten führen.

Die Kombination von Irinotecan mit Oxaliplatin in der Erstlinien-Therapie wurde ebenfalls untersucht [Scheithauer et al., 1999]. Die Ansprechraten waren gut, allerdings zeichnete sich diese Behandlung durch ausgeprägte Hämatotoxizität aus, so dass die Gabe von G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) erforderlich war.

Jochen Rudi, Heidelberg, berichtete von seiner retrospektiven Analyse der Daten von 103 Patienten, die im Verlauf ihrer Therapie Irinotecan und/oder Oxaliplatin erhalten hatten: Im Vergleich zu 257 Behandelten, die nur 5-FU/FS erhielten, überlebten Patienten, die zusätzlich eines der neuen Medikamente in der Zweitlinien-Therapie bekamen, median 14 Monate länger. Ältere Patienten werden häufig unberechtigt von der Chemotherapie ausgeschlossen. 50–60% der über 75-jährigen könnten im Hinblick auf Überlebenszeit und Lebensqualität sehr wohl von einer Chemotherapie profitieren. Daten dazu wurden von Bernd Brockmann vorgestellt. Behandelnde Ärzte machen sich oft nicht klar, welche theoretische Lebenserwartung ihre älteren Patienten heute haben.

Möglicherweise gelingt es, durch Kombinieren von 5-FU bzw. Capecitabin mit Irinotecan oder Oxaliplatin vorher nicht operativ behandelbare Patienten der Metastasen Chirurgie zuzuführen und damit ihre Überlebenszeit signifikant zu verlängern. Gegenwärtig sind primär nur 20% der Patienten mit alleiniger Lebermetastasierung resektabel. Durch Anwendung der neuen Kombinationstherapien könnten dies zukünftig vielleicht 35% sein.

Xeloda® – erstes orales Fluoropyrimidin mit Tumorselektivität

Xeloda® ist seit Februar 2001 in der Europäischen Union zur Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome als Monotherapie zugelassen. Der Wirkstoff Capecitabin ist nicht toxisch. Das Medikament wird oral verabreicht, im Darm resorbiert und vorwiegend in Leberzellen über verschiedene nicht toxische Zwischenstufen zu 5'DFUR (5'Desoxy-5-Fluorouridin) umgewandelt (Abb. 5). 5'DFUR ist Substrat der Thymidinphosphorylase (TP), die 5-FU synthetisiert, also das Schlüsselenzym der Capecitabin-Wirkung darstellt.

Eine hohe Expression von TP ist unter anderem aufgrund indirekt angiogenesefördernder Eigenschaften des Enzyms normalerweise ein Vorteil für Tumorzellen. Man fand in zahlreichen Tumoren stark erhöhte TP-Aktivitäten, verglichen mit dem umgebenden Normalgewebe. In Dickdarmtumoren war die Aktivität des Enzyms gegenüber dem normalen Darmgewebe um den Faktor 4 erhöht. Daraus resultieren

Abb. 5. Dreistufige enzymatische Aktivierung von Capecitabin (Xeloda®).

über 3-fach höhere 5-FU-Messwerte im Tumor, verglichen mit gesundem Gewebe, und 21-fach höhere Werte als im Plasma.

Peter Reichardt gab einen Überblick über die Studien zu Capecitabin:

In Phase-II-Studien an Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen wurde Capecitabin in Dauertherapie und intermittierender Therapie mit und ohne FS getestet. Das folgende Protokoll erwies sich als besonders günstig: 1250 mg/m² 2-mal täglich über 14 Tage, anschließend eine Woche Pause. FS verstärkt die Wirkung von Capecitabin nicht, erhöht aber die Nebenwirkungsrate.

Zwei Phase-III-Studien mit diesem Protokoll [Cox et al., 1999; Hoff et al., 2000] ergaben im Vergleich zum Mayo-Regime signifikant bessere Ansprechraten im Capecitabin-Arm (26%), verglichen mit 17% im Kontroll-Arm der Studien (Abb. 6). «Stable disease» erreichten mit Xeloda® 47,8%, mit 5-FU/FS 52,2% der Patienten.

In allen Subgruppen (mit oder ohne vorausgegangene adjuvante Chemotherapie, mit vorwiegend Leber- oder überwiegend Lungenmetastasen, unterschiedliche Altersgruppen) war Capecitabin hinsichtlich der Ansprechraten überlegen. Die Zeit, bis der Tumor auf die Behandlung ansprach, war in der Capecitabin-Gruppe kürzer als im Kontrollarm. In den ersten 2 Monaten reagierten bereits 13% der mit Capecitabin behandelten Patienten, verglichen mit 8% in der Kontrollgruppe (Abb. 7). Die Zeiten bis zur Progression und die Gesamtüberlebenszeiten waren in beiden Studienarmen gleich (zirka 4,6 bzw. 12,9 Monate).

Capecitabin ist weniger toxisch als 5-FU/FS. Diarrhöe, Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen kommen seltener vor als bei Anwendung des Mayo-Schemas (Abb. 8). Die Ausnahme ist das Hand-Fuß-Syndrom, welches wesentlich häufiger bei Capecitabin-Therapie auftritt. Diese unerwünschte Wirkung ist aber leicht zu beherrschen: Sobald Patienten über leichte Schmerzen und Missempfindungen an Händen oder Füßen klagen, wird die Therapie ausgesetzt, bis die Symptome verschwunden sind. Anschließend kann sie mit adaptierter Dosis fortgesetzt werden. Wenn das Medikament jedoch in unveränderter Menge weiter eingenommen wird, können sich Symptome bis Grad 3, dem maximalen Toxizitäts-Grad für das Hand-Fuß-Syndrom, entwickeln.

Die Hämatotoxizität von Capecitabin ist geringer als die von 5-FU. Aus diesem Grund treten Fieber und Infektionen unter Capecitabin wesentlich seltener auf. Etwa ein Viertel der

Abb. 6. Ansprechraten auf Capecitabin bzw. 5-FU/FS. Verschiedene Subgruppen aus zwei randomisierten Phase-III-Studien. Capecitabin ist auch wirksam bei 5-FU-vorbehandelten Patienten. *p < 0,05; hauptsächlich Metastasenlokalisation. [Hoff et al., 2000].

Abb. 7. Zeit bis zum ersten Ansprechen auf Capecitabin bzw. 5-FU/FS [Hoff et al., 2000].

Patienten zeigt einen geringen Anstieg des Bilirubins, der aber reversibel und ohne klinische Bedeutung ist.

Reichardt wies darauf hin, dass Capecitabin dem Patienten durch die orale Verabreichung größere Unabhängigkeit verleiht. Dies allein ist schon ein großer Vorteil, der sich auf die Lebensqualität des Patienten positiv auswirken kann. Die Substanz ist mindestens so wirksam wie das Mayo-Regime, aber besser verträglich und weniger toxisch, wenn man die Einschränkungen durch das Hand-Fuß-Syndrom beachtet. Capecitabin sollte deshalb zukünftig das Mayo-Schema ersetzen.

Bernd Brockmann trug Daten von vorbehandelten Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen vor. 28 erhielten Capecitabin. Alle hatten vorher 5-FU/FS nach dem Mayo-Regime als adjuvante Chemotherapie oder Erstlinien- bzw. Zweitlinien-Therapie nach Metastasierung erhalten. Capecitabin wurde also in vielen Fällen als Drittlinien-Therapie eingesetzt. Die objektiven Ansprechraten waren gering. Bei einem Patienten kam es zu partieller Remission, 71,4% der Patienten erreichten «stable disease». Nur bei 25% kam es zu Progression. Die mediane Überlebenszeit vom Beginn der Capecitabin-Therapie an betrug median 9 Monate. Diese Daten zeigen, dass Capecitabin auch nach Vorbehandlungen mit 5-FU klinisch wirksam ist [Brockmann et al., 2000].

Abb. 8. Häufigste unerwünschte Wirkungen durch Capecitabin bzw. 5-FU/FS (alle Schweregrade). *p < 0,001. [Hoff et al., 2000].

Capecitabin eignet sich sowohl für Monotherapien als auch für Kombinationen mit anderen Zytostatika. Aufgrund der nachgewiesenen Vorteile sollte das 5-FU-Wirkprinzip in zukünftigen Studien durch Capecitabin vertreten werden. Dies gilt besonders für Kombinationsstudien mit Irinotecan bzw. Oxaliplatin. Dazu laufen bereits Phase-I/II-Studien [Vanhoefer et al., 2000; Diaz-Rubio et al., 2000].

Die Kombination von Capecitabin mit Radiotherapie ist besonders beim Rektumkarzinom vielversprechend [Sawada et al., 1999; Dunst et al., 2000]. Bestrahlung steigert die Aktivität der Thymidinphosphorylase durch $\text{TNF}\alpha$ -Induktion. Im bestrahlten Gebiet ist also mit höheren Konzentrationen von 5-FU zu rechnen als im nicht bestrahlten. Capecitabin und Bestrahlung wirken synergistisch, nicht nur additiv.

Eine internationale kontrollierte, randomisierte Studie zur Verwendung von Capecitabin in der adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome ist angelaufen. 1956 Patienten werden teilnehmen. Als Kontrollarm dient das Mayo-Schema. Endpunkte sind Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven, sekundärer Endpunkt ist die Gesamtüberlebenszeit.

Schlussfolgerungen

Die Behandlung von Darmkrebspatienten erfolgt in Deutschland nicht nur in onkologischen Zentren, sondern häufig auch in kleinen Kliniken, deren Logistik nicht ausreicht, um den Aufwand von Studien bewältigen zu können. Aus diesem Grund werden zu wenige Patienten mit kolorektalen Karzinomen in Studien aufgenommen. Die immer komplexer werdende Therapie kolorektaler Karzinome sollte von spezialisierten Kliniken übernommen oder zumindest koordiniert werden.

Generell ist stärkere Spezialisierung und Qualitätskontrolle in der Chirurgie kolorektaler Karzinome erforderlich.

Die Frage, ob bereits in der Erstlinien-Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome zusätzlich zu Fluoropyrimidin-Protokollen Irinotecan oder Oxaliplatin eingesetzt werden sollte, ist auf der Basis der verfügbaren Daten noch nicht abschließend zu beantworten. Eine frühzeitige aggressive Erstlinien-Therapie mit Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltigen Kombinationsprotokollen ist sinnvoll:

- bei schnellwachsenden, ausgedehnten Tumoren, die rasche Remission erfordern, um einen Fröhrtodesfall oder schwere

Komplikationen (z. B. Ileus bei Peritonealkarzinose) zu verhindern;

- wenn durch eine neoadjuvante Therapiestrategie eine Heilung der Tumorerkrankung möglich erscheint. Hier kommen vorwiegend Patienten, die ausschließlich Lebermetastasen haben, in Betracht: Nach dem «downstaging» des Tumors durch die Chemotherapie werden die Metastasen operativ entfernt. In dieser Situation besteht selbst bei fortgeschrittener Erkrankung möglicherweise eine kurative Option, die konsequent genutzt werden sollte.

Zukünftige Studien

In Kombinationsstudien mit neuen Substanzen sollte Capecitabin 5-FU/FS-Protokolle ersetzen. Studienarme mit den alten Schemata sind überflüssig. Diese Feststellung beruht auf der Tatsache, dass die Überlegenheit von Capecitabin gegenüber den bisher üblichen 5-FU/FS-Bolusprotokollen bereits nachgewiesen worden ist und 5-FU-Infusionsprotokolle keine wesentliche Überlegenheit gegenüber Bolusprotokollen aufweisen.

Vergleiche der Kombinationen von Capecitabin/Oxaliplatin und Capecitabin/Irinotecan sind sinnvoll, da der optimale Kombinationspartner für Capecitabin in Erst- und Zweitlinien-Therapien noch definiert werden muss.

Sobald neue, an die Biologie des Tumors angepasste Arzneimittel zur Verfügung stehen, sollten diese in oben genannte Kombinationstherapien einbezogen werden. Bei kolorektalen Karzinomen sind Medikamente mit den Targets VEGF (vascular endothelial growth factor), VEGF-Rezeptor, EGF(epidermal growth factor)-Rezeptor, IGF(insulin-like growth factor)-Rezeptor interessant.

In allen laufenden Studien zur Chemotherapie von Patienten mit primär nichtresektablen metastasierenden kolorektalen Karzinomen sollte die Resektabilität der Tumormanifestationen nach Remission unter Chemotherapie überprüft werden.

Teilnehmer

PD Dr. Bernd Brockmann, Humaine Klinik, Dresden

PD Dr. Dr. Jürgen Debus, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Prof. Dr. Peter H. Galle, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Dr. Ullrich Graeven, Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts-Krankenhaus, Bochum

Dr. Axel Grothey, Martin-Luther-Universität, Halle

Dr. Hendrik Kröning, Städtische Kliniken Magdeburg

Prof. Dr. Thomas Lehnert, Klinikum der Universität Heidelberg

Prof. Dr. Matthias Lorenz, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M.

PD Dr. Helmut Messmann, Klinikum der Universität Regensburg

Prof. Dr. Stephan Petrasch, Klinikum Duisburg

Prof. Dr. Joachim Preiß, Caritasklinik St. Theresia, Saarbrücken

Dr. Peter Reichardt, Humboldt-Universität, Campus Berlin-Buch, Berlin

Dr. Karsten Ridwelski, Städtisches Klinikum Dessau

PD Dr. Jochen Rudi, Universitätsklinik Heidelberg

Prof. Dr. Rolf Sauer, Universitätsklinik Erlangen

Dr. Norbert Schleucher, Westdeutsches Tumorzentrum Essen

Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll, Martin-Luther-Universität, Halle

Dr. Christof Szymkowiak, Techniker Krankenkasse, Hamburg

Dr. Christof Weitzel, Klinikum Memmingen

Literatur

Bennett DH, Hardcastle JD: Screening for colorectal cancer. *Postgrad Med J* 199;70:469–474.

Brockmann B, Magacz A, Bierig S, Kraube K: Capecitabine in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11(suppl 4):55, abstr 239.

Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkilä R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413–1418.

Cox J, Pazdur R, Thibault A, Maroun J, Weaver C, Jahn MW, Harrison E, Griffin T: A phase III trial of Xeloda™ (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 1999;18:265a, abstr 1016.

de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–2947.

Diaz-Rubio E, Evans J, Tabernero J, Cassidy J, Sastre J, Lim JL, Bissett D, Baselga J, Regueiro P: Phase I study of capecitabine in combination with oxaliplatin in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Proc ASCO* 2000;17, abstr 772.

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355,1041–1047.

Dunst J, Reese T, Frings S: Phase I study of capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with rectal cancer. *Proc ASCO* 2000;17, abstr 995.

Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT: A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341:1496–1503.

Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, Brienza S, Alafaci E, Bertheault-Cvitkovic F, Jasmin C, Reynes M, Bismuth H, Misset JL, Levi F: Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;6:663–669.

Grothey A, Kröning H, Reichardt P, Clemens M, Hirschmann W, Freier W, Grunewald R, Ridwelski K, Asperger W, Fleig W, Büchele T, Schmoll HJ: Bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs. weekly, high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (LOHP) in advanced colorectal cancer (CRC). Preliminary results of a randomized phase III study. *Onkologie* 2000;23(suppl 7):14, abstr 42.

Hermanek P, Mansmann U, Staimmer DS, Riedl S, Hermanek P: The German experience: The surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surg Oncol Clin N Am* 2000;9:33–49.

Hoff P, et al: Capecitabine as first-line treatment for colorectal cancer (CRC): Integrated results of 1207 patients from 2 randomized, phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC Study Group (2000). *Ann Oncol* 2000;11:60, abstr 263.

Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H: Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:8–14.

Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH: Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434–437.

Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, Navarro M, Morant R, Bleiberg H, Wils J, Awad L, Herait P, Jacques C: Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407–1412.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirota N, Elfring GL, Miller LL: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905–914.

Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, Tanaka Y, Ishitsuka H: X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999;5:2948–2953.

Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Valencak J, Weinlander G, Hejna M, Haider K, Kwasny W, Depisch D: Combined irinotecan and oxaliplatin plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced fluoropyrimidine/leucovorin-pretreated colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:902–906.

Schmoll HJ, Köhne CH, Lorenz M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz MP, Kleeberg U, Ridwelski K, Souchon R, El-Saraf M, Weiss U, Couvreur ML, Baron B, Wils JA: Weekly 24h infusion of high-dose (HD) 5-fluorouracil (5-FU24h) with or without folinic acid (FA) vs. bolus 5-FU/FA (NCCTG/Mayo) in advanced colorectal cancer (CRC): A randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. *Proc ASCO* 2000;17, abstr 935.

Schmoll HJ, Büchele T, Grothey A, Dempke W: Where do we stand with 5-fluorouracil? *Semin Oncol* 1999;589–605.

Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980–987.

Tournigand C, Louvet C, André T, Achille E, Lledo G, Flesch M, Ganem G, Landi B, Risse M-L, Lotz V, Colin P, de Gramont A: FOLFIRI followed by FOLFOX or FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: Which is the best sequence? Safety and preliminary efficacy results of a randomized phase III study. *Proc ASCO* 2000;17, abstr 949.

Vanhoefer V, Mayer S, Harstrick A, Achterrath W, Frings S, Deuss B, Wilke H, Seeber S: Phase I study of capecitabine in combination with a weekly schedule of irinotecan (CPT-11) as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 2000;17, abstr 1059.

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977–1981.

Impressum

Beilage zu
Onkologie, Band 24, Heft 2, April 2001

Berichterstattung: strategie & kommunikation gmbh, Freiburg i. Br.

Mit freundlicher Unterstützung durch Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen

Wir danken Dr. Graeven und Prof. Dr. Lehnert für die Überlassung ihrer Abbildungen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen etc. in dieser Beilage auch ohne besondere Kennzeichnung berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Für Angaben über Dosieranweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle Rechte vorbehalten.

Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikation oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form mit mechanischen oder elektronischen Mitteln (einschließlich Fotokopie, Tonaufnahme und Mikrokopie) reproduziert oder auf einem Datenträger oder Computersystem gespeichert werden.

© Copyright 2001 by S. Karger GmbH, Postfach, D-79095 Freiburg, und S. Karger AG, Postfach, CH-4009 Basel
Druck: Walter Biering GmbH, Grafischer Betrieb, München