Neoadjuvante und adjuvante Therapiekonzepte beim Kolorektalkarzinom

Neoadjuvant and Adjuvant Treatment Concepts in Colorectal Cancer

H. J. Schmoll

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Martin-Luther-Universität Halle

Die adjuvante Chemotherapie gilt international als Standard im Stadium III des kolorektalen Karzinoms und mit Einschränkungen auch bei Hochrisikopatienten des Stadiums II. Randomisierte Studien haben belegt, dass durch eine adjuvante 5-Fluorouracil-Therapie (in Kombination mit Levamisol oder Folinsäure) die Mortalität im Stadium III nach 3–5 Jahren um etwa ein Drittel gesenkt wird. Die klinische Forschung ist allerdings bestrebt, die Rezidivrate weiter zu verringern. So gibt es Hinweise aus einer Metaanalyse, dass mit höherer 5-Fluorouracil-Dosis bzw. mit der Dosisintensität in den ersten 3 Monaten der Therapie das Mortalitätsrisiko abnimmt [1]. Dies wiederum zeigt, dass eine Wirksamkeitssteigerung der adjuvanten Chemotherapie lohnend und sinnvoll ist.

Neue Ansätze in der adjuvanten Therapie

In jüngster Zeit sind daher eine Reihe randomisierter Studien angelaufen, in denen verschiedene neue Therapieansätze untersucht werden. So wird beispielsweise ein 5-Fluorouracil-Infusionsschema mit der konventionellen 5-Fluorouracil-Bolustherapie verglichen, aber auch neue Substanzen wie Irinotecan oder Oxaliplatin werden geprüft, teilweise in Kombination mit biologischen Wirkprinzipien wie Antikörpern und antiangiogenen Faktoren. Die Ergebnisse dieser Studien werden allerdings erst in frühestens 4–5 Jahren vorliegen. Wenn man 5-Fluorouracil/Folinsäure (5-FU/FA) als Bolus gegeben an seiner Wirksamkeit beim metastasierten kolorektalen Karzinom misst, wo die Ansprechraten im Bereich von 10–20% liegen, so sind von einem 5-FU/FA-Infusionsschema mit einer Remissionsrate über 20–30% in der adjuvanten Situation nur marginale Verbesserungen des Therapieergebnisses zu erwarten. Vielversprechender erscheint da die Kombinationstherapie von 5-FU/FA mit Irinotecan oder Oxaliplatin, mit der in der First-line-Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom objektive Remissionsraten von etwa 50% erzielt werden konnten. Überträgt man diese Ergebnisse auf die adjuvante Situation, könnte man durch den Einsatz dieser Kombinationsprotokolle auf eine Verdoppelung des rezidivfreien Überlebens hoffen.

In mehreren laufenden Studien, z. B. der EORTC in Europa und der CALGB sowie der Intergroup in Nordamerika, wird diese Fragestellung aktuell untersucht. Die CALGB-Studie setzt an 1260 Patienten mit einem komplett resezierten Kolonkarzinom des Stadiums III ($T_x N_{1-2} M_0$) ohne chemotherapeutische Vorbehandlung eine adjuvante Therapie mit 5-FU/FA mit oder ohne Irinotecan ein [2]. Im Kontrollarm besteht die Therapie aus dem Roswell-Park-Schema mit 6 wöchentlichen Kurzinfusionen von Folinsäure und 5-Fluorouracil. Die Zyklen werden alle 8 Wochen insgesamt 4-mal wiederholt (Behandlungsdauer 32 Wochen). Im experimentellen Arm werden pro Zyklus Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil wöchentlich für 4 Wochen verabreicht, gefolgt von 2 Wochen Pause. Insgesamt werden 5 Zyklen dieser Kombinationstherapie verabreicht, so dass die Behandlungsdauer 30 Wochen beträgt. Primärer Endpunkt dieser Studie ist das rezidivfreie Überleben, ein sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben. Ein wichtiges Ziel dieser Studie besteht auch darin, den Einfluss biologischer Prognosemarker auf das Überleben zu untersuchen. Zu diesem Zweck wird das Primärtumorgewebe aller Patienten in einem zentralen Studienlabor systematisch untersucht. Dadurch sollen Subgruppen von Patienten identifiziert werden, die von der adjuvanten Therapie über- oder unterdurchschnittlich profitieren. Die EORTC-Studie (darin eingegliedert die Aventis-Studie 307) bezieht 1900 Patienten des Stadiums III (in der Aventis-Studie auch Patienten des Stadiums II) ein. Die Behandlung besteht aus 5-FU/FA nach dem Ardan- oder de-Gramont-Schema, jeweils mit oder ohne Irinotecan. Die Therapiedauer beträgt jeweils ein halbes Jahr.

Adjuvante Therapie im Stadium II

Nach wie vor umstritten ist der Wert einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II (Dukes B). In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurden die Daten von 4006 Patienten aus den 4 randomisierten Studien C-01 bis C-04 des NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) unter diesem Gesichtspunkt ausgewertet [3]. 41% der behandelten Patienten hatten sich im Stadium Dukes B befunden. Es zeigte sich, dass in diesen Studien die Dukes-B-Patienten mindestens in

gleichem Maße von der Behandlung im jeweils wirksameren Studienarm profitierten wie die Dukes-C-Patienten.

Der Umstand, dass in vielen anderen Studien im Stadium II kein signifikanter Effekt der adjuvanten Therapie nachweisbar war, ist wahrscheinlich auf die fehlende Risikostratifizierung der Patienten zurückzuführen. So konnten Jen et al. [4] bereits im Jahre 1994 aufzeigen, dass der Allelverlust des Chromosoms 18q bei kolorektalen Stadium-II-Tumoren mit einer dramatisch schlechteren Prognose verbunden ist (5-Jahres-Überlebensrate 54% gegenüber 93% bei Patienten ohne Allelverlust). Seither wurden von mehreren Arbeitsgruppen weitere einflussreiche molekulare Prognosemarker entdeckt, die mit einem mehrfach erhöhten Rezidiv- und Mortalitätsrisiko einhergehen.

Somit steht fest, dass das klinische Stadium nur eine grobe Einschätzung der individuellen Prognose ermöglicht. Um im Rahmen klinischer Studien den Nutzen einer möglicherweise marginal wirksamen adjuvanten Chemotherapie im Stadium II nachweisen zu können, wird daher eine sorgfältige Stratifizierung der Patienten anhand eines umfassenden molekulargenetischen Prognose-Ratings erforderlich sein. In der laufenden CALGB-Studie wird diesen neuen Erkenntnissen Rechnung getragen. Neben potenziellen Einflussfaktoren von Seiten der Chemotherapie (Dosisintensität und Schema von 5-Fluorouracil, Expression von Thymidylat-Synthase und Dihydropyrimidindehydrogenase, funktioneller Status des Apoptoseapparats, Expression von Mismatch-Reparaturgenen) werden auch zahlreiche biologische Malignitätsfaktoren bestimmt. Von dieser Studie erhofft man sich daher wertvolle Aufschlüsse auch für die klinische Praxis.

Neoadjuvante Therapie beim Rektumkarzinom

Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wurden kürzlich interessante Ergebnisse einer Phase-I-Studie mit einem multimodalen neoadjuvanten Therapiekonzept vorgestellt [5]. Die Patienten mit einem Rezidiv oder Primärtumor des Stadiums T3/4 erhielten simultan zu einer Strahlentherapie eine Chemotherapie mit 4 wöchentlichen Dosen Irinotecan und wöchentlichen Langzeitinfusionen von 5-Fluorouracil (über jeweils 5 Tage). Bei 20 bislang operierten Patienten wurde in 5 Fällen eine pathologisch komplette Remission und in weiteren 6 Fällen ein minimaler Resttumor festgestellt. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass man auch in dieser Therapiesituation durch die Kombination von Irinotecan mit

den konventionellen Therapieverfahren einen Fortschritt erzielen kann, indem man die Operabilität erhöht und die Rezidivrate senkt.

Adjuvante und neoadjuvante Therapie bei Lebermetastasen

Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet für neue Substanzen wie Irinotecan ist die adjuvante Chemotherapie nach chirurgischer Resektion solitärer Metastasen beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom. In einer Gemeinschaftsstudie von EORTC, NCIC und GIVIO erhalten die Patienten im Standardarm wie bisher üblich erst bei einsetzender Progression eine Behandlung mit 5-FU/FA. Im experimentellen Arm wird leider nur 5-FU/FA als adjuvante Therapie verabreicht. Hier wäre es wahrscheinlich sinnvoller gewesen, die derzeit wirksamste Kombinationstherapie, nämlich Irinotecan plus 5-FU/FA, einzusetzen, um den Behandlungseffekt zu maximieren.

Dass ein intensiviertes Therapiekonzept in dieser Situation sinnvoll ist, zeigten die Ergebnisse einer weiteren adjuvanten Therapiestudie, in der die Patienten nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen entweder eine systemische Chemotherapie mit 6 Zyklen 5-Fluorouracil (mit oder ohne Folinsäure) oder zusätzlich 6-mal eine intraarterielle Chemotherapie mit FUDR erhielten [6]. Nach 2 Jahren lag die lokalrezidivfreie Überlebensrate nach systemischer Chemotherapie bei 60% und nach systemischer + lokaler Chemotherapie bei 90% ($p < 0,001$). Da die systemische Metastasierung durch die lokale Therapie nicht beeinflusst wurde, war der Unterschied in der 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate geringer (72 vs. 86%), aber immer noch signifikant ($p = 0,03$). In der Nachfolgestudie wird diese Arbeitsgruppe auch die systemische Komponente dieses postoperativen Therapieregimes intensivieren, indem sie Irinotecan mit hinzunimmt.

Eine andere, noch konsequentere Strategie wird in einer bald anlaufenden EORTC-Studie eingeschlagen, indem eine intensive Chemotherapie bereits vor Resektion der Lebermetastasen, also in der neoadjuvanten Situation, verabreicht wird. Dies steht im Einklang mit der klinischen Erfahrung, dass sich kolorektale Lebermetastasen unter einer Chemotherapie oft gut zurückbilden und häufig operabel werden, so dass sich die Prognose oft deutlich verbessert. Damit kann der rationale Einsatz neuer aktiver Substanzen in dieser Krankheitssituation dazu beitragen, das ursprünglich palliative Therapiekonzept in einen potenziell kurativen Ansatz zu verwandeln.

Literatur

1 Zalberg JR, Siderov J, Simes J: The role of 5-fluorouracil dose in the adjuvant therapy of colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996;7:42–46.
2 http://cancernet.nci.nih.gov/pdqfull.html#clinical_trial
3 Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, Jones J, Rockette H: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel

Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349–1355.
4 Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR: Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:213–221.
5 Mitchell E, Ahmad N, Fry R, Anne PR, Rakinic J, Goldstein S, Rose L, Kaufmann A, Hightower M, Palazzo J, Boman B, Bonanni R, Hoey D, Curran J: Combined modality therapy of locally advanced or

recurrent adenocarcinoma of the rectum: Preliminary report of a phase I trial of chemotherapy (CT) with CPT-11, 5-FU and concomitant irradiation (RT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:948(abstr).
6 Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, Bertino JR, Turnbull AD, Sullivan D, Stockman J, Blumgart LH, Fong Y: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039–2048.