

## Original-Titel

Präzisionstherapie beim kolorektalen Karzinom

## Autoren:

Prof. Sebastian Stintzing, München, Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 1652–1659

## Kommentar:

Prof. Dr. Florian Lordick, Leipzig, 30.12.2017

Patienten mit der Diagnose eines Dickdarmkarzinoms benötigen häufig eine Behandlung mit Chemotherapie. Die Notwendigkeit und der Nutzen einer Chemotherapie hängen vom Stadium ab, in dem das Karzinom diagnostiziert wird:

Tumorstadium	Merkmal	Behandlungsstrategie
Stadium I	Karzinom auf innere Wandschichten des Dickdarms begrenzt, keine befallenen Lymphknoten	Operation. Keine Chemotherapie
Stadium II	Karzinom dringt tiefer in die Dickdarmwand ein, jedoch keine befallenen Lymphknoten	Operation. Nachbehandlung mit Chemotherapie nur bei besonderen Risikomerkmale des Karzinoms
Stadium III	Karzinom-befallene Lymphknoten, jedoch keine Fernmetastasen in anderen Organen	Operation. Nachbehandlung mit Chemotherapie empfohlen
Stadium IV	Fernmetastasen in anderen Organen	Chemotherapie empfohlen. Operation manchmal sinnvoll

Findet sich das Dickdarmkarzinoms innerhalb der letzten 12 cm des Dickdarms, im sog. Enddarm (Rektum), wird in den Stadien II und III ggf. eine Strahlentherapie dem Behandlungskonzept hinzugefügt, um lokale Tumorrückfälle zu reduzieren.

Viele Patienten sorgen sich, ob eine Chemotherapie auf ihre persönliche Risikosituation und auf ihre individuelle Krebserkrankung optimal abgestimmt wird. Erfreulicherweise kann mittlerweile durch Tiefenanalysen des Karzinoms einschließlich sogenannter molekularer Testungen die Gefährlichkeit der Erkrankung deutlich besser vorhergesagt und die Auswahl der Medikamente exakter auf die individuelle Situation abgestimmt werden. Dies ist mit dem Begriff Präzisionstherapie gemeint, den Professor Sebastian Stintzing in einem wichtigen Beitrag in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift in Bezug auf das kolorektale Karzinom (Dick- und Enddarmkrebs) aufgreift.

### Präzisionstherapie im Stadium II und III, nach Dickdarmoperation

Eine Datenanalyse von mehr als 10.000 Patienten, die im Stadium 3 eine Nachbehandlung mit Chemotherapie nach Operation (adjuvante Chemotherapie) erhalten hatten zeigt nun, dass nur ein Teil der Patienten ein halbes Jahr mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil behandelt werden muss. Patienten, die an weniger gefährlichen Stadium-3 Dickdarmkarzinomen operiert wurden, können bereits mit 3 Monaten Chemotherapie ausreichend sicher nachbehandelt werden. Entscheidendes Kriterium ist, dass in nicht mehr als 3 Lymphknoten Karzinomabsiedlungen gefunden werden (sog. N1 Situation). Zudem soll das Karzinom die Dickdarmwand nicht komplett durchbrochen haben; es soll also nicht mehr als eine T1, T2 oder T3 Tumorkategorie vorliegen. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, ist eine 3-monatige Therapie mit Oxaliplatin intravenös und Capecitabin oral die beste Option. Diese Präzisierung der Behandlungsdauer ist von großem Nutzen für Patienten, da die 3-monatige Behandlung zu deutlich weniger belastenden Nebenwirkungen führt als die 6-monatige Therapie. Insbesondere werden die Nervenstränge und damit das sensible Empfinden an Händen und Füßen bei einer 3-monatigen Behandlung bedeutend weniger beeinträchtigt.

In Zukunft werden molekulare Analysen des Dickdarmkarzinoms vermehrt zur differenzierten Abwägung über die Notwendigkeit, Dauer und Wahl der Medikamente beitragen. Schon heute können in Einzelfällen folgende „Biomarker“ herangezogen werden, um über medikamentöse Therapie im Stadium II und III zu entscheiden: Mikrosatelliteninstabilität (sog. MSI Status), das Vorhandensein eines Tumorproteins an der Oberfläche der Tumorzellen (CDX-2 Expression) und das Vorhandensein einer Genmutation in den Signalübertragungswegen der Tumorzellen (PI3K Mutation). Die Bestimmung dieser Biomarker ist jedoch noch nicht Routine, da die Wertigkeit und überprüfende Absicherung aus großen klinischen Studien bisher noch fehlt. Entsprechende Studien werden international, teils auch in Deutschland, durchgeführt.

### Präzisionstherapie im Stadium IV, bei Vorliegen von Metastasen

Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Fernmetastasen eines Dickdarmkarzinoms (z.B. in Leber, Lunge oder Bauchfell) erheblich von einer Chemotherapie profitieren. Krebsbedingte Symptome wie Schmerzen oder Gewichtsverlust bleiben im Regelfall deutlich länger unter Kontrolle und die Überlebenszeit der betroffenen Patienten kann deutlich verlängert werden. In der Auswahl der Chemotherapie stehen mittlerweile mehrere wirksame Substanzen zur Verfügung. Die Kombinationen 5-FU/Folinsäure plus Irinotecan (FOLFIRI) oder plus Oxaliplatin (FOLFOX) sind internationaler Standard. Eine Kombination der Chemotherapie mit monoklonalen Antikörpern ist zu empfehlen, da die Behandlung damit wirksamer wird und die Zeit ohne Voranschreiten der Krebserkrankung sowie die Gesamtüberlebenszeit der Patienten verlängert wird.

Welcher Antikörper zur Chemotherapie kombiniert werden soll, richtet sich heute nach der molekularen Analyse des Karzinoms und nach der Lokalisation des Primärtumors. Denn seit geraumer Zeit steht fest, dass biologisch und molekular die Tumoren des Dickdarms sich

hinsichtlich ihres Entstehungsortes im zwischen rechts- und linksseitigem Dickdarm deutlich unterscheiden.

### RAS Mutationen und Tumorlokalisation

Um die Therapie präzise gegen den Krebs zu richten, wird der Mutationsstatus der RAS Gene (K-RAS und N-RAS) untersucht. Diese Gene vermitteln Signalübertragungswege in den Krebszellen. Sind die Gene mutiert und damit aktiviert, was bei etwa der Hälfte der Dickdarmkarzinome der Fall ist, wirken die gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichteten Antikörper Cetuximab oder Panitumumab nicht. Die Chemotherapie sollte dann im Regelfall mit einem gegen die Krebs-Blutgefäßaktivierung gerichteten Antikörper Bevacizumab kombiniert werden. Bevacizumab verstärkt die Wirkung der Chemotherapie.

Bei Metastasen von Dickdarmkrebs, der auf der rechten Seite des Dickdarmes entstanden ist, wirken die EGFR-Inhibitoren selbst dann nicht, wenn die RAS Gene nicht mutiert sind. Folglich wird bei Stadium IV Dickdarmkarzinomen der rechten Seite auf die Gabe von Cetuximab und Panitumumab unabhängig vom Ergebnis der RAS-Gen-testung zunächst verzichtet.

### BRAF Mutationen

Bei einer kleineren Gruppe von Patienten trägt das Dickdarmkarzinom und seine Metastasen eine Mutation im BRAF V600E Gen. Auch hier handelt es sich um eine Mutation, welche die Signalübertragung der Krebszellen verstärkt. Karzinome mit mutiertem BRAF zeigen im Stadium IV ein besonders rasches und aggressives Wachstum. Patienten mit diesem Karzinomtyp sollten deshalb konsequent und intensiv mit Chemotherapie behandelt werden, um ein rasches Zunehmen von Symptomen zu verhindern und die Chancen auf ein längeres Überleben zu wahren. Die Empfehlungen lauten derzeit, alle besonders wirksamen Chemotherapeutika von Beginn an einzusetzen (sog. FOLFOXIRI-Schema, im Regelfall kombiniert mit Bevacizumab) und damit der Erkrankung rasch einen entscheidenden Stoß zu versetzen. Karzinome mit BRAF-Mutation werden wegen der schlechten Prognose unter Standardtherapien derzeit besonders häufig im Rahmen von Studien mit neuen Medikamentenkombinationen behandelt.

### MSI und HER2-Expression

Jenseits der von den europäischen Arzneimittelbehörden zugelassenen Medikamente bestehen zwei ‚Präzisionstherapieoptionen‘, die im Einzelfall bei Vorliegen seltener, dann aber therapeutisch nutzbarer molekularer Karzinomeigenschaften und nach Versagen der Standardtherapien erwogen werden können. Bei den Mikrosatelliteninstabilen (MSI-h) Karzinomen kann aufgrund der damit einhergehenden vielen hundert Mutationen des Tumorgenoms das Immunsystem die Karzinomzellen und Metastasen besser erkennen. Dies macht man sich heute therapeutisch nutzbar und stimuliert das körpereigene Immunsystem durch sog. Immuncheckpoint-Inhibitoren (z.B. Nivolumab oder Pembrolizumab). Eine solche Behandlung, die in der Regel gut vertragen aber sehr kostenintensiv ist, muss zuvor mit den Kosten-

## **Kommentar Expertenbeirat**



trägern besprochen werden, um exorbitante Kosten für den Patienten oder den Behandler zu vermeiden.

Nur etwa 2-3% der Dickdarmkarzinome zeigen eine deutliche Ausprägung des HER2-Proteins an der Tumorzelloberfläche. HER2 ist ein Wachstumsfaktor, der das Karzinom einerseits im Wachstum stimuliert, andererseits aber auch als Zielstruktur für therapeutische Antikörper genutzt werden kann. Was beim Brustkrebs und beim Magenkrebs bereits Standard ist, wird beim Dickdarmkarzinom derzeit in Studien untersucht und kann, bei Versagen anderer Standardtherapien, im Einzelfall und nach Rücksprache mit den Kostenträgern, auch schon bei Patienten mit HER2-positivem Dickdarmkarzinom therapeutisch erwogen werden. Es sollten dann die HER2-Hemmstoffe Trastuzumab + Lapatinib zum Einsatz gebracht werden.

### **Zusammenfassung**

Die Präzisierung der medikamentösen Therapie macht Fortschritte beim Dickdarmkarzinom in den Stadien II, III und IV. Sie führt zu effizienterer Behandlung, die Patienten besser und länger am Leben hält. Sie führt darüber hinaus zur Vermeidung weniger wirksamer Behandlungen, was unnötige Nebenwirkungen und Therapiekosten erspart.