

# Fortschritte bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms

M. M. Borner

## Einführung

Das kolorektale Karzinom ist nach dem Bronchuskarzinom die zweithäufigste Tumortodesursache in der Schweiz. Mehr als 1000 Menschen sterben jährlich an dieser Krankheit. Durch neue Erkenntnisse in den Bereichen der molekularen Pathophysiologie, des Screenings, der Prävention und der Behandlung ist das kolorektale Karzinom zu einem Paradigma für den raschen Fortschritt in der Onkologie geworden. Der vorherrschende Nihilismus bezüglich der medikamentösen Behandlung kolorektaler Karzinome war in der Vergangenheit wohl begründet durch das Fehlen von etablierten Therapiemöglichkeiten. Inzwischen sind nicht nur die adjuvante Therapie, sondern auch verschiedene Linien der palliativen Therapie durch Typ-I-Evidenz (randomisierte Studie mit adäquater Patientenzahl) gut abgestützt. Der Begriff «Chemotherapie» wird in diesem Artikel nicht verwendet, da alle in der Medizin verwendeten Medikamente chemisch hergestellt werden und dieser Begriff viel zur mangelnden Akzeptanz der onkologischen Therapie beigetragen hat. Weil sich Karzinome des Kolons und des Rektums molekular und in ihrem biologischen Verhalten nicht grundsätzlich unterscheiden, werden diese Entitäten unter dem Begriff «Kolonkarzinom» zusammen abgehandelt. Eine Ausnahme sind anatomisch begründete Besonderheiten bei der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms.

## Adjuvante Therapie

Bei 30–60% der Patienten mit befallenen regionalen Lymphknotenstationen treten im weiteren Verlauf Metastasen auf. Diese zeigen sich gewöhnlich innert der ersten zwei Jahre nach Operation des Primärtumors und sind nur selten kurativ angehbar. Deshalb sollte beim nodal-positiven Kolonkarzinom standardmässig eine postoperative (adjuvante) medikamentöse Therapie eingesetzt werden. Diese senkt das Risiko, am Tumor zu versterben, um etwa 30%, und weitere Verbesserungen sind durch neue Therapiemöglichkeiten (s.u.) absehbar. Lebensbedrohliche Komplikationen

und Spättoxizität der adjuvanten Therapie sind vernachlässigbar selten. Durch die Vielzahl neuer medikamentöser Therapieansätze wird die Standardtherapie immer wieder der aktuellen Datenlage angepasst werden müssen. Zur Zeit ist die Kombination Fluorouracil und Leucovorin am besten durch die Resultate randomisierter Studien belegt. In Zukunft werden vermehrt oral anwendbare Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Immuntherapie und verschiedene Kombinationen dieser Therapiemöglichkeiten eingesetzt werden.

Neben den Fernmetastasen sind beim Rektumkarzinom die Lokalrezidive ein wichtiges Problem, da dieses Ereignis mit grossem Leiden und einer Beeinträchtigung der Lebenserwartung verbunden ist. Die Gefahr eines Lokalrezidivs lässt sich durch den Einsatz von Radiotherapie in Kombination mit einer medikamentösen Therapie wesentlich vermindern. Die Operationstechnik und die Erfahrung des Chirurgen haben jedoch einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Häufigkeit von Lokalrezidiven und somit auf das Überleben dieser Patienten [1]. Es sind zur Zeit Studien im Gange, welche zeigen sollen, ob bei optimaler Operationstechnik eine zusätzliche Strahlentherapie überhaupt noch notwendig ist. Ein wichtiger Einsatzbereich für die Strahlentherapie bleibt die präoperative Tumorverkleinerung, um bei grossen sphinkternahen Tumoren die Erhaltung des Sphinkters zu ermöglichen. Die beste Wirkung hat die Strahlentherapie gezeigt, wenn sie über mehrere Wochen verabreicht und mit einer radiosensibilisierenden kontinuierlichen Fluorouracil-Infusion kombiniert wird [2].

## Follow-up nach Resektion des Primärtumors

Das Ziel des Follow-up ist es, Lokalrezidive und Fernmetastasen zu einem Zeitpunkt zu erfassen, an welchem sie mit einer kurativen Chance behandelt werden können. Am häufigsten handelt es sich dabei um resektable Lebermetastasen, seltener um andere Organmetastasen und lokoregionäre Rezidive. Letztere befinden sich aber häufig extraluminal, so dass sie kolono-

Institut für Medizinische  
Onkologie, Inselspital, Bern

Korrespondenz:  
PD Dr. Markus M. Borner  
Institut für Medizinische  
Onkologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern

[mborner@insel.unibe.ch](mailto:mborner@insel.unibe.ch)

oskopisch nicht erfasst werden. Es macht nur Sinn, Follow-up-Untersuchungen bei therapie-motivierten Individuen ohne limitierende Begleiterkrankungen durchzuführen. Keine randomisierte Studie hat bisher einen signifikanten Einfluss von regelmässigen endoskopischen oder radiologischen Follow-up-Untersuchungen auf das Überleben zeigen können. Allerdings waren all diese Studien qualitativ ungenügend. Am besten ist die regelmässige Kontrolle des Tumormarkers CEA durch Evidenz (Level II) abgestützt [3].

Ein anderes mögliches Ziel des Follow-up ist es, auch inoperable Rezidive möglichst frühzeitig einer Therapie zuführen zu können. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass das Überleben verlängert werden kann, wenn die palliative Therapie begonnen wird, bevor Krankheitssymptome aufgetreten sind. Dieses Konzept wird zunehmend praktische Bedeutung erlangen, wenn Substanzen in die Klinik kommen, welche nicht mehr das Nebenwirkungspotential klassischer Tumormedikamente aufweisen. Kandidaten sind Medikamente, welche spezifisch an der Wachstumsregulation oder der Gefässversorgung der Tumoren angreifen oder das körpereigene Immunsystem ausnützen.

### Resektion von Lebermetastasen

Das Kolonkarzinom metastasiert am häufigsten in die Leber. Bei einem Drittel der Patienten scheint die Metastasierung auf die Leber beschränkt zu sein, und 20–45% der Patienten mit operablen Lebermetastasen können durch eine Leberresektion geheilt werden. Ein Grossteil der Lebermetastasen ist jedoch inoperabel, und kaum ein Patient mit inoperablen Lebermetastasen überlebt fünf Jahre. Mit den zunehmend wirkungsvollen medikamentösen Therapien (s.u.) eröffnet sich die Möglichkeit, inoperable Lebermetastasen mit einer zytotoxischen (neoadjuvanten) Therapie so zu verkleinern, dass sie anschliessend operiert werden können. In einer grösseren französischen Erfahrung konnten 45% der initial inoperablen Lebermetastasen nach einer Therapie mit Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin mit tumorfreiem Resektionsrand entfernt werden. Mehr als die Hälfte dieser Patienten überlebte mehr als fünf Jahre. Kürzlich hat eine interessante Studie gezeigt, dass die Heilungsaussichten nach der Resektion von Lebermetastasen noch verbessert werden können, wenn anschliessend eine intraarterielle (s.u.) Fluoropyrimidintherapie durchgeführt wird [4].

### Die medikamentöse Therapie des metastasierenden Kolonkarzinoms

Die medikamentöse Therapie des metastasierenden Kolonkarzinoms hat palliativen Charakter, d.h., sie verlängert das Leben und verbessert die Lebensqualität. Ein kuratives Ziel wird nur in Ausnahmefällen erreicht. Grundsätzliche Fragen wurden in randomisierten Studien beantwortet: (1) Eine zytotoxische Therapie verlängert das Überleben und verbessert die Lebensqualität gegenüber einer rein symptomatischen Therapie; (2) es ist besser, frühzeitig mit einer Therapie zu beginnen, als zu warten, bis tumorbedingte Symptome auftreten [5]. Allerdings gelten diese Aussagen nur für Patienten, welche die Charakteristika der typischen Studienpatienten aufweisen. Dies sind Fehlen von schweren Begleiterkrankungen, eine normale Leber- und Nierenfunktion und ein wenig beeinträchtigter Allgemeinzustand. Das medikamentöse Armamentarium bei der Therapie des Kolonkarzinoms konnte in den letzten Jahren wesentlich erweitert werden. Zum einen hat das zunehmende Verständnis der molekularen Pharmakologie dazu geführt, dass die Effektivität des seit 4 Jahrzehnten verwendeten Fluorouracils durch einfache Modifikationen der Applikationsart wesentlich verbessert werden konnte. UFT und Capecitabine sind oral einnehmbare Vorstufen von Fluorouracil, welche die Akzeptanz der Therapie bei den Patienten wesentlich erhöht haben. Mit Oxaliplatin und Irinotecan sind zum ersten Mal wirksame Medikamente verfügbar, deren Wirkmechanismus nicht mit Fluorouracil verwandt ist. Die Kombination mit diesen Medikamenten scheint aufgrund neuester Resultate die Wirkung von Fluorouracil wesentlich zu verbessern. Auch die intraarterielle hepatische Gabe von Fluorouracil bleibt eine interessante Option, welche die lokale Wirkung der Therapie intensiviert und die Nebenwirkungen vermindert.

**Fluorouracil.** Fluorouracil ist eine Prodrug, welche intrazellulär zu einem falschen Nucleotid umgebaut wird und auf verschiedenen Ebenen die Synthese der Nukleinsäuren stört. Daher entfaltet dieses Medikament seine Wirkung hauptsächlich in der Synthesephase des Zellzyklus. Weil die Halbwertszeit von Fluorouracil mit etwa 20 Minuten sehr kurz ist, trifft das Medikament bei Bolusinjektion nur eine kleine Fraktion der sich asynchron teilenden Tumorzellen in der empfindlichen Synthesephase. Aus diesem Grund verstärken pharmakologische Manipulationen, welche die Präsenz von Fluorouracil im Tumor verlängern, dessen Wirkung wesentlich.

Die **Biomodulation mit Leucovorin** verlängert die Bindung von aktiviertem Fluorouracil an die Thymidylatsynthetase durch Bildung eines kovalenten Komplexes. Die Thymidylatsynthetase stellt Vorstufen für die DNS-Synthese bereit und wird durch Fluorouracil gehemmt. Leucovorin (Folinsäure) verstärkt die Wirkung von Fluorouracil vor allem in Tumorzellen, welche typischerweise eine geringere Konzentration an Folsäure aufweisen als normale Zellen. Zwei grosse randomisierte Studien beim metastasierenden Kolonkarzinom haben einen Überlebensvorteil durch die Biomodulation mit Leucovorin gegenüber der alleinigen Fluorouraciltherapie gezeigt. Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Stomatitis werden durch die Zugabe von Leucovorin zwar ebenfalls verstärkt, können durch eine Dosisreduktion in folgenden Therapiezyklen jedoch meist verhindert werden [6].

Eine andere Möglichkeit, die Wirkung des Fluorouracil zu verlängern, ist die **kontinuierliche Infusion**. Da «Serumkonzentration  $\times$  Zeit» eine wichtige Konstante für die Wirkung dieses Medikamentes ist, können sowohl kleinere Dosen von 200–300 mg / m<sup>2</sup> / Tag über mehrere Wochen als auch hohe Dosen von bis zu 2,6 g / m<sup>2</sup> über 24 Stunden einmal pro Woche verabreicht werden. Diese intermittierende hochdosierte Verabreichung wird abgesehen von Diarrhoe, welche bei etwa einem Viertel der Patienten auftritt, erstaunlich gut toleriert. Auch diese kontinuierlichen Infusionsregimes wurden in randomisierten Studien mit der Fluorouracil-Bolusapplikation verglichen. Die kontinuierliche Verabreichung von Fluorouracil war wirksamer und besser verträglich als die Bolusapplikation. Dies traf auch zu, wenn beide Applikationsarten mit Leucovorin kombiniert wurden [7].

**Orale Fluoropyrimidine.** Der Nachteil der kontinuierlichen Fluorouracilapplikation ist die Notwendigkeit eines venösen Ports, über welchen das Medikament mit einer portablen Medikamentenpumpe verabreicht werden kann. Durch die orale Applikationsform kann dieses Problem umgangen werden. Fluorouracil selber wird nur sehr erratisch resorbiert, da es in der Darmschleimhaut durch die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase teilweise abgebaut wird. Sowohl **UFT** (Tegafur + Uracil) als auch **Capecitabine** sind orale Vorstufen des Fluorouracils, welche unverändert die Darmwand passieren. Beide Medikamente werden in der Leber und Capecitabine auch im Tumor selber zum aktiven Fluorouracil umgebaut. Damit kann mit Capecitabine eine gewisse Tumorselektivität der Therapie erreicht werden. In randomisierten Studien sind sowohl UFT als auch Capecitabine im Vergleich zu intravenös verabreichtem Fluorouracil plus Leucovorin weni-

ger toxisch. Beide Medikamente können zu Diarrhoe führen, und die Patienten müssen instruiert werden, dass sie in diesem Fall die Medikamenteneinnahme unterbrechen müssen. Andernfalls kann eine schwere Schädigung der Darmmukosa mit einer erhöhten Gefahr von septisch-toxischen Komplikationen durch Gram-negative Erreger auftreten. Bezüglich der Tumorstärke scheinen UFT und Capecitabine der intravenösen Fluorouracil/Leucovorintherapie ebenbürtig, wobei Capecitabine zu einer signifikant erhöhten Ansprechrate führt [8]. Zur Zeit werden in der Schweiz die Kombinationsmöglichkeiten von Capecitabine mit neuen Medikamenten wie Oxaliplatin und Irinotecan (siehe unten) von der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) ausgetestet. Patienten sollten wenn möglich im Rahmen dieser Protokolle behandelt werden, um das Etablieren von neuen Standards voranzutreiben. Ein wichtiger Teil dieser Studien sind auch pharmako-ökonomische Analysen, um die Belastung des Gesundheitswesens durch die verschiedenen Therapiemöglichkeiten besser quantifizieren zu können.

**Oxaliplatin.** Oxaliplatin ist die einzige in der Klinik verwendete Platinverbindung, welche Wirksamkeit beim kolorektalen Karzinom gezeigt hat. Oxaliplatin führt zu DNS-Querverbindungen, welche von Tumorzellen nur schwer repariert werden können. Im Gegensatz zu Cisplatin, einer anderen für die Tumorthherapie sehr wichtigen Platinverbindung, ist Oxaliplatin nicht nephro- oder ototoxisch und auch weniger emetogen. Die hauptsächliche Nebenwirkung von Oxaliplatin ist eine kumulative Neurotoxizität, welche nach Absetzen des Medikamentes aber meist reversibel ist. Interessanterweise können neuropathische Sensationen durch Kälte provoziert werden. Obwohl Oxaliplatin auch als Einzelsubstanz beim kolorektalen Karzinom eine Wirkung zeigt, ist die optimale Verabreichungsart die Kombinationstherapie mit Fluorouracil und Leucovorin. Die synergistische Wirkung dieser Kombination tritt auch auf, wenn der Tumor vorher auf Fluorouracil und Leucovorin nicht mehr angesprochen hat. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass die Zugabe von Oxaliplatin die Wirkung von Fluorouracil und Leucovorin punkto Ansprechraten und Zeit bis zum Weiterwachsen des Tumors signifikant verbessert. Ein eindeutiger Überlebensvorteil durch den Einsatz von Oxaliplatin konnte nicht gezeigt werden. Der Grund für diese Diskrepanz könnte sein, dass die meisten Patienten, welche im Studienarm ohne Oxaliplatin behandelt wurden, sekundär nach Versagen der Erstlinientherapie dieses Medikament doch noch erhielten [9].

**Irinotecan.** Irinotecan führt durch die Hemmung der Topoisomerase I zu Störungen der DNS-Replikation und zu DNS-Strangbrüchen. Als einziges der erwähnten Medikamente führt Irinotecan bei den meisten Patienten zu Alopecie. Andere Nebenwirkungen sind Neutropenie und Diarrhoe, welche aggressiv mit Loperamid behandelt werden muss. Irinotecan ist das erste Medikament, welches nach Versagen der Erstlinientherapie mit Fluorouracil und Leucovorin zu einer signifikanten Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität geführt hat [10]. Irinotecan ist auch das erste Medikament, welches in Kombination mit Fluorouracil und Leucovorin in der Erstlinientherapie einen signifikanten Vorteil bezüglich Lebensverlängerung und Lebensqualität gegenüber Fluorouracil und Leucovorin allein gezeigt hat [11]. Die mit dieser Therapie verbundene Alopecie dürfte jedoch bei der Messung der Lebensqualität nur ungenügend gewichtet worden sein, da diese Nebenwirkung im klinischen Alltag für die meisten Patienten einen äusserst wichtigen Stellenwert einnimmt. Es bleibt zu zeigen, ob Irinotecan in der ersten Chemotherapielinie gegeben werden muss, um das Gesamtüberleben zu verlängern, oder ob dieses Medikament mit gleicher Wirkung auch in der zweiten Linie nach Versagen einer anderen Therapie eingesetzt werden kann.

**Intraarterielle hepatische Therapie.** Lebermetastasen werden praktisch ausschliesslich arteriell versorgt, während normales Lebergewebe hauptsächlich von der portal-venösen Blutzufuhr abhängt. Deswegen werden Lebermetastasen der Wirkung eines Medikamentes, welches durch die Leberarterie verabreicht wird, stärker ausgesetzt als normales Leberge-

webe. Ein zusätzlicher Vorteil entsteht, wenn das Medikament in der Leber metabolisiert wird. Damit verringert sich die Medikamentenmenge, welche über die Lebervenen in den systemischen Kreislauf entweicht, und die Inzidenz von extrahepatischen Nebenwirkungen wird reduziert. Obwohl alle Studien, welche die intraarterielle mit der intravenösen Therapie verglichen haben, eine deutlich erhöhte Ansprechrate mit der lokalen Therapie gezeigt haben, konnte ein eindeutig lebensverlängernder Effekt nicht bewiesen werden. Gründe sind auch hier zu kleine Studien und die Tatsache, dass viele der Studienpatienten nach Versagen der intravenösen Therapie doch noch intraarteriell behandelt wurden. Diese Einschätzung der Datenlage wird unterstützt von neuen Studien, welche einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnten, wenn eine intraarterielle Therapie nach der Resektion von Lebermetastasen eingesetzt wurde [5, 12]. Das grösste Problem der intraarteriellen Therapie sind Katheterkomplikationen wie Lecks, Infektionen und v.a. Thrombosen, welche aber durch ein erfahrenes Team grösstenteils verhindert werden können. Wir favorisieren zur Zeit die hochdosierte Fluorouracil-Infusion über 48 Stunden alle 2 Wochen, welche auch im systemischen Kreislauf zu einer therapeutischen Medikamentenkonzentration führt [13]. Ob wirksamere intravenöse Therapien den intraarteriellen Verabreichungsweg überflüssig machen, bleibt zu zeigen.

## Ausschau / Zukunft

Aufgrund der Vielzahl von neuen therapeutischen Möglichkeiten beim kolorektalen Karzinom ist es nun ein vordringliches Problem, den relativen Stellenwert der verschiedenen Therapieoptionen zu vergleichen. Dabei muss in Betracht gezogen werden, dass auch die Sequenz in welcher die verschiedenen Therapiemöglichkeiten eingesetzt werden, eine Rolle spielen kann. Diese Fragen können nur in randomisierten Studien geklärt werden. Patienten müssen deshalb unbedingt dazu ermutigt werden, an kontrollierten Therapieprotokollen teilzunehmen, um möglichst schnell die notwendige Evidenz zu generieren. Verschiedene Tatsachen sollten Patienten motivieren, an klinischen Studien teilzunehmen: (1) Die Teilnehmer von kontrollierten Protokollen leben im Durchschnitt länger als Patienten, welche nach persönlichem Gutdünken des verantwortlichen Arztes behandelt werden. (2) Die Teilnahme an klinischen Studien ist die einzige Möglichkeit, von einer neuen Entwicklung Jahre vor ihrer allgemeinen Verfügbarkeit zu profitieren. (3) Klinische Studien sind kostensparend für das Gesundheitswesen.

## Quintessenz

- Der Stellenwert der medikamentösen Therapie des Kolonkarzinoms ist sowohl bei der adjuvanten Therapie nodal-positiver Karzinome als auch bei der palliativen Therapie durch die Resultate randomisierter Studien (Typ-I-Evidenz) gut etabliert. Interessante Einsatzbereiche sind auch die neoadjuvante Therapie vor Resektion und die adjuvante Therapie nach Resektion von auf die Leber beschränkten Metastasen.
- Aufgrund des raschen Fortschrittes bei der medikamentösen Therapie des Kolonkarzinoms ist es nicht sinnvoll, einen Standard bezüglich der Wahl der Medikamente zu definieren. Nachdem Fluorouracil für Jahrzehnte das einzige wirksame Medikament war, sind nun neue Medikamente wie Irinotecan und Oxaliplatin verfügbar. Diese und andere Medikamente mit neuen biologischen Angriffspunkten müssen nun schrittweise in die Standardtherapie des Kolonkarzinoms integriert werden.

## Literatur

- 1 Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemarmark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;356:93-6.
- 2 Borner M, Maurer C. Adjuvant therapy of colorectal carcinoma – Stand 1998. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128:763-9.
- 3 Desch CE, Benson AB, 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312.
- 4 Borner MM. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer – too good to be true? *Ann Oncol* 1999;10:623-6.
- 5 Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999;353: 391-9.
- 6 Borner MM, Castiglione M, Bacchi M, Weber W, Herrmann R, Fey MF, et al. The impact of adding low-dose leucovorin to monthly 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma: results of a phase III trial. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 1998;9:535-41.
- 7 Schmoll HJ, Buchele T, Grothey A, Dempke W. Where do we stand with 5-fluorouracil? *Semin Oncol* 1999;26:589-605.
- 8 Hoff PM, Royce M, Medgyesy D, Brito R, Pazdur R. Oral fluoropyrimidines. *Semin Oncol* 1999;26:640-6.
- 9 Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:647-62.
- 10 Wilke HJ. Comparing irinotecan with best supportive care and infusional 5-fluorouracil: a critical evaluation of the results of two randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:21-3.
- 11 Mayer RJ. Moving beyond fluorouracil for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:963-4.
- 12 Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-48.
- 13 Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle CS, Buckels J, Neoptolemos J, Seymour M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of leucovorin and infusional hepatic arterial fluorouracil. *J Clin Oncol* 1995;13:2968-72.