

08. August 2006

---

## Kolonkarzinom: Aktuelle Trends in der Therapie

**Eine Oxaliplatin-basierte Therapie ist sicher und hoch effektiv, auch in Kombination mit der Targeted Therapie. Ansprechraten werden durch die Kombination erhöht und die Zeit bis zum Progress signifikant verlängert, ohne dass sich die Toxizitäten addieren, so das Ergebnis der auf dem ASCO vorgestellten Endanalyse der TREE-Studien. Wichtige Fragen, die sich jetzt stellen sind die nach der optimalen Kombination, der optimalen Sequenz sowie die Frage zur Begrenzung der Therapie. Auch hierzu wurden aufschlussreiche Studien vorgestellt.**

### **TREE-Studien**

In der Therapie des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms stehen seit 1-2 Jahren die Antikörper Bevacizumab und Cetuximab zur Verfügung. Bevacizumab ist in den USA in der Firstline-Therapie des Kolonkarzinoms in Kombination mit dem IFL-Schema Standard geworden. Durch die Hinzunahme des Antikörpers konnten die Ansprechraten um etwa 10% und das mediane Überleben um etwa 5 Monate im Vergleich zu IFL allein verbessert werden. Allerdings war die Kombination damit nicht effektiver als das in Europa eingesetzte FOLFOX-Schema (5-FU/Oxaliplatin), bemerkte Dr. Dirk Arnold, Halle. Jetzt zeigte die auf dem ASCO vorgestellte Endanalyse der TREE-Studie, dass eine Intensivierung der Therapie möglich ist: FOLFOX in Kombination mit Bevacizumab verbesserte das Gesamtüberleben im Vergleich zu FOLFOX signifikant. In den Therapiearmen mit Bevacizumab lagen die Ansprechraten zwischen 10 und 20% höher. Das mediane Überleben in TREE 2 betrug 20,7 (bFOL+Bevacizumab), 26,0 (FOLFOX) und 27,0 Monate (CapeOX) im Vergleich zu 17,2, 18,1 bzw. 19,2 Monate in TREE 1 unter den selben Therapieregimen ohne den Antikörper (Abb.1).

0

### **OPTIMOX-Studien**

Durch den Einfluss der Antikörper verlängert sich die Zeit bis zur Tumorprogression von bisher 6 und 7 auf 10 und 12 Monate. Nach 10-12 Monaten beträgt die kumulative Dosis von Oxaliplatin ca. 2g/m<sup>2</sup>. Damit ist die Toxizitätsgrenze, ab der eine Neuropathie beginnt, überschritten. Deshalb wird die Frage relevant, wie lange und wie intensiv tatsächlich therapiert werden muss und ob platinfreie Therapieintervalle ohne Wirksamkeitsverlust eingeführt werden können. Zu dieser Fragestellung gibt es zwei wichtige Studien.

In der vor kurzem veröffentlichten OPTIMOX-1-Studie wurde FOLFOX 4 bis zur Progression gegeben oder 6 Zyklen FOLFOX, gefolgt von 5-FU allein als Erhaltungstherapie über 12 Zyklen, sowie anschließend eine Wiederaufnahme von FOLFOX oder FOLFOX bei Progress (FOLFOX7). Die Ansprechraten waren in dieser Studie in beiden Armen identisch, berichtete Arnold, ebenso die Zeit bis zur Tumorprogression (ca. 9 Monate). Im Studienarm, der kontinuierlich FOLFOX4 bis zum Progress erhielt, begann die Neuropathie ab 6-8 Zyklen und nahm weiter zu, unter FOLFOX7 kam

es nach den ersten 6 Zyklen zu keiner weiteren Zunahme. Nach Wiederaufnahme der Oxaliplatin-Therapie bei Progress wurde bei 50% der Patienten eine nochmalige Krankheitskontrolle erreicht. Die OPTIMOX-2-Studie hat gezeigt, dass nach 6 Zyklen mit FOLFOX keine Erhaltungstherapie mit 5FU/FS mehr notwendig ist. In dieser Studie folgte nach 6 Zyklen FOLFOX eine Chemotherapie-freie Zeit und erst bei Progress wurde die Oxaliplatintherapie wieder aufgenommen. Arnold: „Auf eine durchgehende Gabe von Oxaliplatin kann verzichtet werden. Das bedeutet weniger Toxizität, mehr Lebensqualität und weniger Kosten. Vorbehalte gegen Neurotoxizität von Oxaliplatin müssen nicht mehr bestehen, wenn man diese Medikamente intelligent einsetzt.“

### **Lebermetastasenresektion**

Ein dritter wichtiger Themenkomplex war die potentiell kurative metastasierte Krankheit. Bei Patienten mit nicht oder fraglich primär resektablen Lebermetastasen besteht das therapeutische Bemühen darin, sie in den resektablen Bereich zu bringen. Denn das 5-Jahresüberleben der Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen und das der Patienten mit anfangs nicht resektablen Lebermetastasen, die durch eine Chemotherapie resektabel werden, ist etwa gleich (Abb. 2, Adam et al.).

1

Die EORTC untersuchte in einer Studie randomisiert Operation allein versus Therapiebeginn mit FOLFOX, gefolgt von Operation, gefolgt von FOLFOX. Potentielle Vorteile der zweiten Vorgehensweise sind: Behandlung okkulten Metastasen, früher Effekt auf Mikrometastasen und Downsizing von Lebermetastasen. Das Update dieser Studie wurde von Grünberger auf dem ASCO vorgestellt (#3500). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei nicht sicher resektablen Lebermetastasen eine präoperative Chemotherapie durchgeführt werden kann, ohne die Patienten zu gefährden. Durch die präoperative Therapie bestanden keine erhöhte Mortalität und keine erhöhte Rate an Komplikationen. Bei Patienten mit 1-3 Metastasen war eine Resektion in 95% im Chemo-/Op-Arm möglich und in 89% im reinen Op-Arm. Der Durchmesser der Lebermetastasen wurde durch die vorgeschaltete Chemotherapie um rund ein Drittel reduziert. Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben werden für Herbst 2006 erwartet.

Nur etwa 10-20% der Lebermetastasen sind primär resektabel, 80-90% primär nicht resektabel. Von den Patienten, deren Lebermetastasen nicht reseziert werden können, leben nach 5 Jahren nur noch 1-2%. Wie Prof. René Adam vom Paul Brousse Hospital in Villejuif, Frankreich, berichtete, gelingt es durch eine neoadjuvante Chemotherapie 15-30% der primär als nicht resektabel eingestuftten Patienten eine Metastasenresektion durchzuführen, rund ein Drittel dieser Patienten ist nach 5 Jahren noch am Leben. Wie Adam weiter berichtete, gelten Metastasenzahl und -größe nicht mehr als Kriterien für die Nicht-Resektabilität, sondern nur noch ein vitales Leberrestgewebe von weniger als 30%.

**Pressekonferenz Post-ASCO Update: Eloxatin® und Taxotere® - Meilensteine bei GI Tumoren. Berlin, 14. Juni 2006. Veranstalter: Sanofi Aventis.  
8th World Congress on Gastro Intestinal Cancer, Barcelona, 30. Juni 2006.**

rs

Quelle: