

# Kolonkarzinom – adjuvante Chemotherapie macht Fortschritte

Neue Substanzen haben die Erfolgschancen verbessert

Die adjuvante Chemotherapie bei metastasierenden kolorektalen Karzinomen konnte in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert werden. Aufgrund dieser Fortschritte wird sie immer häufiger eingesetzt. Das zeigt eine US-amerikanische Studie, die im JAMA publiziert wurde.

## JAMA

Das Kolonkarzinom ist einer der häufigsten bösartigen Tumore. Allerdings ist die Prognose, wenn das Karzinom früh entdeckt wird, nicht immer schlecht. Etwa 70 Prozent der Tumore werden erstmals diagnostiziert, wenn sie allem Anschein nach noch auf die Darmwand beschränkt sind. In diesen Fällen kann die operative Entfernung prinzipiell Heilung bedeuten, allerdings treten doch nach Jahren recht häufig Rezidive auf.

In einem amerikanischen Krebsregister, dem Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) US National Cancer Registry, sind zwischen Januar 1991 und Dezember 2000 mehr als 100 000 Patienten ausgewertet worden. Dabei betrug die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs rund 60 Prozent. Bei den Patienten im Stadium I lag die Überlebensrate bei 93 Prozent, im Stadium Ia bei 85 Prozent, im Stadium Ib immerhin noch bei über 70 Prozent. Auf unter 50 Prozent sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium IIIc, kaum jeder Zehnte lebt noch fünf Jahre, wenn einmal das Stadium IV erreicht ist. Insgesamt haben sich die Aussichten für die Betroffenen verbessert. In einer Erhebung der US National Cancer Data Base, in der Patienten von 1987 bis 1993 registriert und ausgewertet wurden, lagen die Überlebensraten noch deutlich darunter.

### Weniger Rezidive, längere Überlebenszeit

In den letzten 15 Jahren hat sich in der adjuvanten Chemotherapie kolorektaler Karzinome einiges zum Besseren gewandelt. Seit Mitte der Neunzigerjahre setzt sich die Auffassung durch, dass die adjuvante Chemotherapie bei Kolonkarzinom im Sta-

## Merksätze

- Mit den modernen adjuvanten Chemotherapeutika konnten die Ansprechraten deutlich erhöht werden.
- Die Chemotherapie verlängert die Überlebenszeit der Kolonkarzinompatienten.
- Dementsprechend ist die Zahl der mit Chemotherapeutika behandelten Patienten heute deutlich höher als noch vor 15 Jahren.
- Eine US-amerikanische Untersuchung zeigt, dass ein Drittel der Darmkrebspatienten nicht entsprechend behandelt wird. Das gilt vorrangig für Frauen und für ältere Menschen, die aber genauso gut auf die Therapie ansprechen.

dium III, das heißt bei Lymphknotenbefall, die Rückfallrate verringert und die Überlebenszeit verlängert.

Zunächst hatte die Kombination aus 5-Fluorouracil und Levamisol die Ergebnisse dramatisch verbessert, schreiben Eric van Cutsem und Frederico Costa im JAMA. Damit beziehen sie sich auf eine im gleichen Heft erschienene Untersuchung, die diese positive Entwicklung aufzeigt. Die Autoren hatten die National Cancer Data Base zwischen 1990 und 2002 ausgewertet, in der fast 90 000 Fälle in 560 Spitälern registriert wurden. Es zeigte sich, dass die adjuvante Therapie im Beobachtungszeitraum immer häufiger eingesetzt wurde – von 39 Prozent zu Beginn bis auf 64 Prozent im Jahr 2002. Damit stieg auch die Überlebenschance. Allerdings, so vermerken die Kommentatoren, handelt es sich nicht um eine Prospektivstudie, sodass sich Schlüsse über die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie daraus nicht ohne Weiteres ziehen lassen.

### Frauen werden untertherapiert

Zudem gibt es Unterschiede: So wurden Patienten über 80 Jahre und Frauen allgemein seltener therapiert, hingegen überdurchschnittlich häufig Menschen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung. Dabei, so ergab die Auswertung, fallen die Thera-

pieergebnisse bei diesen beiden Gruppen durchaus nicht schlechter aus. Während man sich die geringere Therapierate bei alten Menschen noch mit Komorbiditäten und der Toxizität der Medikamente erklären kann, ist uneinsichtig, warum Frauen seltener therapiert werden. Insgesamt, so vermerken die JAMA-Kommentatoren, müsse man sich darüber im Klaren sein, dass ein Drittel der Darmkrebspatienten noch nicht adjuvant behandelt werde und dass dies als Mangel angesehen werden müsse. Andererseits könne die Entscheidung für oder wider die Chemotherapie im Einzelfall schwierig sein.

Die Akzeptanz werde letztlich durch kürzere, effektivere und verträglichere Therapien erhöht. Insgesamt geht der Trend anscheinend genau dorthin.

Zunächst konnte in den Neunzigerjahren die Wirksamkeit der 5-Fluorouracil (5-FU)-Infusionen durch den Zusatz von Folin-säure erhöht werden. Es folgten Kombinationen von 5-FU mit Irinotecan (Campto®) und Oxaliplatin (Eloxatin®), die inzwischen die Standardtherapie bilden. In den einschlägigen Studien gelang der Nachweis, dass die Ansprechraten durch die Therapieregime Oxaliplatin plus 5-FU/Folinsäure (FOLFOX) und Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) von zirka 20 Prozent auf 50 Prozent gesteigert werden konnten. Insgesamt wurde das Überleben von 8,5 Monaten ohne Chemotherapie auf etwa 20 Monate mit den neuen Kombinationen erhöht.

Ein weiteres, recht neues orales Chemotherapeutikum ist Capecitabin (Xeloda®). Es handelt sich um ein orales Fluoropyrimidin, das als Alternative infrage kommt, wenn kein Portsyste-m gelegt werden soll. Allerdings gibt es hier noch einige offene Fragen zur Effektivität, sodass man noch nicht von einer Stan-dardtherapie sprechen kann.

## Neu zugelassene Antikörper

Neu zugelassen sind Bevacizumab (Avastin®) und Cetuximab (Erbitux®). Beim Ersten handelt es sich um einen Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor, beim Zweiten um einen Antikörper gegen den epithelialen Wachstumsfaktor. Obwohl beide Substanzen auch potenziell schwere Nebenwirkungen haben, erweitern sie doch die Möglichkeiten und verbessern die Therapieergebnisse. Bevacizumab ist bereits ein Erstlinienmedikament beim metastasierten Kolonkarzinom; insbesondere in Kombination mit FOLFIRI zeigen sich die therapeutischen Fortschritte. Eine der typischen Nebenwirkungen des Antikörpers sind arterielle Thromboembolien, weshalb bei Patienten, die bereits eine einschlägige Embolie-anamnese haben, Vorsicht geboten ist.

Cetuximab gilt derzeit als Medikament in der Zweitlinientherapie bei weit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen. ■

J. Milburn Jessup et al.: Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. Implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA* 2005; 294; 2703-2711.

Eric Van Cutsem, Frederico Costa: Progress in the adjuvant treatment of colon cancer. Has it influenced clinical practice? *JAMA* 2005; 294; 2758-2760.

*Uwe Beise*

Interessenkonflikte: Die Studie wurde zum Teil von der American College of Surgeons und der American Cancer Society unterstützt.