

Optimierung der Heilungsrate

Adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom

Die Heilungsrate nach Resektion beim Kolonkarzinom kann durch eine adjuvante Chemotherapie deutlich erhöht werden. Abhängig von Tumorstadium und Komorbiditäten kommen unterschiedliche adjuvante Schemata zum Einsatz. Neue adjuvante Therapiemöglichkeiten beispielsweise mit physischer Aktivität, Aspirin oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren werden in Studien untersucht.

Le taux de guérison après résection du cancer du côlon peut être augmenté de manière significative par une chimiothérapie adjuvante. Selon le stade de la tumeur et les comorbidités, des différents schémas adjuvants sont utilisés. De nouvelles possibilités de traitement adjuvant, par exemple avec de l'activité physique, de l'aspirine ou des « inhibiteurs d'immune checkpoint » sont examinés dans des études.

Das Ziel einer adjuvanten Therapie

Das Ziel der adjuvanten Systemtherapie ist die Erhöhung der Heilungsrate nach der erfolgreichen kompletten Resektion eines Malignoms. Die Logik einer adjuvanten Systemtherapie erschliesst sich nicht von selbst. Patienten fragen sich oft, warum eine Behandlung nötig sein soll, obwohl der Tumor doch komplett entfernt wurde. Und Ärztinnen und Ärzte könnten sich die Frage stellen, warum die adjuvante Chemotherapie kurativ sein kann, während die Chemotherapie in der palliativen Situation dieses Ziel nicht erreicht.

Die Frage nach dem Warum einer adjuvanten Therapie lässt sich aufgrund empirischer Daten begründen: der Intergroup (INT-)0035 Trial, die MOSAIC Studie und andere klinische Versuche haben gezeigt, dass die adjuvante Therapie die Heilungsrate bei einem nodal positiven Kolonkarzinom (Stadium III) in absoluten Zahlen um bis zu 20% steigern kann. Die allermeisten Patienten akzeptieren eine solche Verbesserung ihrer Prognose als ausreichenden Grund, um sich trotz der relevanten Nebenwirkungen für eine adjuvante Chemotherapie zu entscheiden. Die Frage, wie die Chemotherapie in dieser Situation wirkt und warum sie kurativ sein kann, ist bisher hingegen nur ungenügend beantwortet. Offensichtlich ist die Biologie von kleinsten, klinisch nicht fassbaren Tumorherden (Mikrometastasen) eine ganz andere, als diejenige von makroskopischen Malignomen. Ob das damit zu tun hat, dass die klonale Heterogenität von Mikrometastasen geringer ist, die Zellen in Mikrometastasen mehr Stammzellcharakter haben, oder das Immunsystem in diesem Setting einen besseren Zugriff auf die Tumorzellen hat, bleibt Gegenstand gelehrter Spekulation.

Welche Systemtherapie hat in der Adjuvanz eine bewiesene Wirkung?

Das klassische adjuvante Schema ist FOLFOX-4. In der Zwischenzeit gibt es ebenfalls gute Daten für Capecitabine/Oxaliplatin (CapOx). Einen Head-to-Head Vergleich beider Schemata gibt es nicht. Im Vergleich zwischen verschiedenen Studien (inter-trial comparison) scheint die Wirksamkeit von FOLFOX und CapOx



Dr. med. Andreas Wicki
Basel



Prof. Dr. med. Viviane Hess
Basel

vergleichbar. Bei älteren Patienten und im Stadium II ist eine 5FU- oder Capecitabine-Monotherapie aufgrund der vorhandenen Daten ebenfalls eine gute Option.

Interessanterweise haben mehrere Phase-3-Studien gezeigt, dass nicht alle Substanzen, welche in der palliativen Situation eingesetzt werden, auch in der Adjuvanz erfolgreich sind. Die Gabe von Irinotecan, Cetuximab oder Bevacizumab führten in randomisierten Studien nicht zu einer höheren Heilungsrate, weshalb diese Medikamente in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms keine Rolle spielen. Über die Gründe, warum das so ist, lässt sich auch hier nur spekulieren.

Was kann die adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom?

Bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III ist die Rolle der adjuvanten Behandlung völlig unumstritten. Die chirurgische Heilungsrate eines Kolonkarzinoms im Stadium IIIA beträgt im Durchschnitt etwa 60%, im Stadium IIIB 40% und im Stadium IIIC etwa 25%. Die adjuvante Systemtherapie mit 5FU oder Capecitabine erhöht die Heilungsrate zusätzlich um absolut etwa 12%, die Kombinationstherapie von 5FU oder Capecitabine plus Oxaliplatin sogar um ca. 20%. Das macht die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms zu einer äusserst erfolgreichen Behandlung. Aktuell bleibt eine Behandlung für insgesamt 6 Monate der Standard. Ob eine 3-monatige Therapie auch ausreicht, ist noch nicht geklärt. Die IDEA-Kollaboration (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) geht dieser Frage nach und wird voraussichtlich bis im Herbst 2016 weitere Daten liefern. Adjuvante Therapien über 6 Monate hinaus bringen hingegen erwiesenermassen keinen Benefit.

Wer qualifiziert für eine adjuvante Systemtherapie?

Während die Indikation für eine adjuvante Therapie im Stadium III (nodal-positiv) klar gegeben ist, bleibt die Rolle der Adjuvanz in den Stadien II und dem potenziell kurativen Stadium IV unscharf definiert. In unserer Klinik gilt folgender Standard:

- ▶ Bei einem Tumorstadium II erhalten Patienten mit einem mikrosatelliten-instabilen (dMMR) Tumor keine adjuvante Chemotherapie. Bei Patienten mit einem mikrosatelliten-stabilen (pMMR) Tumor aber ohne andere prognostisch ungünstige Faktoren wird ebenfalls keine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Patienten unter 65 Jahre mit einem mikrosatelliten-stabilen Tumor und prognostisch ungünstigen Faktoren (T4, weniger als 12 Lymphknoten entfernt, geringe Tumordifferenzierung, Perforation, Obstruktion, L1, Pn1) wird die Datenlage erklärt und bei Therapiewunsch eine adjuvante Systemtherapie verabreicht. Bei Patienten über 65 Jahren mit einem mikrosatelliten-stabilen Tumor und ungünstigen prognostischen Faktoren sind wir zurückhaltend und geben nur dann eine adjuvante Therapie, wenn der Patient in einem guten Allgemeinzustand ist und keine relevanten Komorbiditäten hat. Diese Strategie fusst unter anderem auf den Medicare Daten (1), welche für die Gesamtheit der über 65 jährigen Patienten keinen Benefit der Adjuvanz im Stadium II (auch mit Risikofaktoren!) gezeigt haben.
- ▶ Bei einem kurativ angehbaren Stadium IV erhalten die Patienten perioperativ 6 Monate Chemotherapie. Bei primär operablen Patienten kommt das Nordlinger-Schema zur Anwendung (prä- und postoperativ je 3 Monate FOLFOX). Bei primär inoperablen Patienten kommt eine Konversions-Chemotherapie mit 2–3 chemotherapeutischen Substanzen und einem adäquaten Biological zum Einsatz.

Aufgrund der etwas mageren Datenlage ist diese Richtlinie ein weicher Standard, von welchem im individuellen Fall abgewichen werden kann. Gerade beim Fehlen belastbarer Daten kommt dem Gespräch mit dem Patienten eine besonders wichtige Rolle zu. Es bleibt abzuwarten, ob neue Marker wie z. B. CDX2 neben ihrem bewiesenen prognostischen Wert auch eine prädiktive Aussagekraft haben und uns in Zukunft beim Entscheid für oder gegen eine adjuvante Therapie werden unterstützen können (2,3).

Welches sind die häufigsten Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie?

Häufige Nebenwirkungen (bei >30% der Patienten) von 5FU und Capecitabine schliessen Diarrhöe, Nausea, Mucositis, Appetitverlust, Hämatotoxizität und das Hand-Fuss Syndrom ein. Wenn eine orale Therapie möglich ist, steht eine Behandlung mit 8 Zyklen CapOx meistens im Vordergrund. Bei ausgeprägtem Hand-Fuss-Syndrom kann sich eine Umstellung auf FOLFOX lohnen.

Oxaliplatin induziert recht häufig eine periphere Polyneuropathie (PNP). Leider kann die PNP auch nach dem Absetzen des Medikaments auftreten und ist bei einem Teil der Patienten irreversibel. Um eine störende, irreversible PNP möglichst zu vermeiden, muss der Verlauf klinisch vor jeder Oxaliplatin-Gabe sorgfältig überprüft werden und ggf. eine Dosisreduktion vorgenommen bzw. das Oxaliplatin abgesetzt werden. Der Benefit von Oxaliplatin zeigt sich vor allem bei Patienten mit einem Tumorstadium III, was auch die 10-Jahres Daten der MOSAIC Studie unterstreichen (4,5). Beim Einsatz von Oxaliplatin im Stadium II ist aufgrund einer Nutzen-Risiken-Abwägungen zur Zurückhaltung zu raten.

Neue adjuvante Therapien am Horizont?

Neue adjuvante Behandlungen sind entweder bereits in klinischen Studien oder werden voraussichtlich in Kürze im Rahmen eines Studienprotokolls getestet werden. Dazu gehören das Aspirin, die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, aber auch Ansätze wie adjuvante sportliche Aktivität. Aspirin kann die Inzidenz von tumorösen Läsionen im Dickdarm vermindern. Einige Daten deuten darauf hin, dass Aspirin vor allem bei Patienten mit aktivierenden Mutationen im PI3K Signalweg aktiv sein könnte. Prospektive Studien (z. B. die SAKK-41/13) sind am Laufen. Für Immun-Checkpoint-Inhibitoren gibt es einige präliminäre Daten aus palliativen Studien mit mikrosatelliten-instabilen Kolonkarzinomen sowie adjuvante Daten aus anderen Tumor-entitäten (Melanom). Eine konkrete Zulassung für neue adjuvante Therapien beim Kolonkarzinom ist noch nicht in Sicht. Die Rolle der körperlichen Aktivität – in epidemiologischen Studien mit einem reduzierten Rückfallrisiko assoziiert – soll in zwei grossen randomisierten Interventionsstudien untersucht werden: CHALLENGE (NCI Canada) und EXERCISE-C08 (ABCSG/SAKK).

Dr. med. Andreas Wicki

Prof. Dr. med. Viviane Hess

Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

Andreas.Wicki@usb.ch

Viviane.Hess@usb.ch

➤ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

➤ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die adjuvante Therapie im Stadium 3 erhöht die absolute Heilungsrate um ca. 20%.
- ◆ Die adjuvante Behandlung im Stadium II ist umstritten und kommt v.a. bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren und mikrosatelliten-stabilen (pMMR) Tumoren infrage.
- ◆ FOLFOX oder CapOx sind akzeptierte Standards für die adjuvante Therapie im Stadium III. Bei älteren Patienten, Patienten mit relevanten Komorbiditäten sowie Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium II kann eine 5FU oder Capecitabine Monotherapie eine gute Option sein.
- ◆ Neue adjuvante Therapien wie Aspirin oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren müssen zuerst in klinischen Versuchen geprüft werden und sind heute ausserhalb von Studien nicht zu empfehlen.

Messages à retenir

- ◆ Le traitement adjuvant du stade III augmente le taux de guérison absolue d'environ 20%.
- ◆ Le traitement adjuvant du stade II est controversé et s'applique avant tout chez les patients présentant des tumeurs avec facteurs de mauvais pronostic et microsatellite stable (PMMR).
- ◆ FOLFOX ou CAPOX sont des normes acceptées pour le traitement adjuvant du stade III. Chez les patients âgés, les patients présentant des comorbidités pertinentes et les patients atteints de cancer du côlon au stade II 5FU ou capecitabine en monothérapie peuvent être une bonne option.
- ◆ De nouveaux traitements adjuvants tels que les inhibiteurs de l'aspirine ou les inhibiteurs de « l'immune checkpoint » doivent d'abord être testés dans des essais cliniques et aujourd'hui ne sont pas recommandés à l'extérieur des études