

## **Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms – brauchen wir neue Targets?**

Prof. Dr. med. Volker Heinemann  
Medizinische Klinik und Poliklinik III, Ludwig Maximilians Universität München

In der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms wurden durch Einsatz von infusionalem 5-FU/Folinsäure mediane Überlebenszeiten in einem Bereich von 14-17 Monaten erreicht. Diese konnten in der Folge durch Zugabe von Oxaliplatin (15-21 Monate) oder Irinotecan (15-22 Monate) deutlich verlängert werden. Patienten, die alle verfügbaren Medikamente i.R. des FOLFOXIRI-Regimes erhielten, zeigten in zwei Studien Überlebenszeiten von 22-23 Monaten. Die Zugabe von Bevacizumab zur Kombinationschemotherapie induzierte Überlebenszeiten von 20-26 Monaten. In der Subgruppe der KRAS-Wildtyp-Patienten wurden durch Kombination von Cetuximab oder Panitumumab mit FOLFIRI oder FOLFOX-Regimen mediane Überlebenszeiten von 23-24 Monaten erreicht.

Grundsätzlich geht man davon aus, dass die längsten Überlebenszeiten dann erreicht werden, wenn die Patienten einer konsequenten Metastasen Chirurgie zugeführt werden und Zugang zu allen verfügbaren Medikamenten haben. Die Behandlungsstrategie wird entsprechend der Zuordnung zu den klinischen Gruppen 1-3 gewählt. In der Gruppe 1 befinden sich Patienten mit primär resektablen Metastasen, in der Gruppe 2 Patienten mit potentiell resektabler Metastasierung sowie Patienten mit einer rasch progredienten oder symptomatischen Erkrankung. Das primäre Behandlungsziel in den Gruppen 1 und 2 (20-40% der Patienten) liegt in der Remissionsinduktion. Entsprechend werden möglichst effektive Kombinationsregime (z.B. FOLFOXIRI, Cetuximab plus FOLFOX oder FOLFIRI) eingesetzt. In der Gruppe 3 (60-80% der Patienten) werden Patienten mit wahrscheinlich nie resektabler Erkrankung mit zunächst asymptomatischem oder nur langsam progredientem Verlauf behandelt. Hier ist das wesentliche Ziel die Verlängerung der Überlebenszeit bei möglichst erhaltener Lebensqualität. Zusätzlich zu der klinischen Zuordnung wird eine molekularbiologische Charakterisierung des Tumors vorgenommen. Während Tumoren mit KRAS-Wildtyp effektiv mit Anti-EGFR-Antikörpern (Cetuximab oder Panitumumab) behandelt werden können, so steht diese Option für Tumoren mit KRAS-Mutation nicht zur Verfügung. Der Einsatz der antiangiogenetischen Behandlung mit Bevacizumab ist dagegen unabhängig vom KRAS-Status.

Angesichts der zwar deutlich verbesserten aber gleichwohl limitierten Überlebenszeiten bei metastasierter Erkrankung werden innovative Behandlungsstrategien mit zahlreichen neuen Targets evaluiert. Dazu gehören als Zielstrukturen des EGFR-Pathways die verschiedenen Komponenten des PI3-Kinase Pathways (PI3K, AKT, mTOR) sowie des MAPK-Pathways (Ras, Raf, MEK, MAPK). Im Sinne weiterer Transmembranrezeptoren werden aktuell Moleküle getestet, die sich gegen HER3, IGF-1R oder c-Met richten. Mehrere Medikamente befinden sich in präklinischer und klinischer Entwicklung, deren Ziel die Hemmung des Hedgehog-Pathways ist. Dieser Pathway ist deshalb von Interesse, weil er nicht nur den Wnt-Signalweg aktiviert, sondern auch einen Effekt auf die Tumorstammzellen zu haben scheint. Eine weitere Gruppe von Medikamenten befasst sich mit TRAIL-Agonisten, die über die Bindung an TRAIL-Rezeptoren Apoptose auslösen.

Die Weiterentwicklung antiangiogenetischer Behandlungsstrategien erfolgt aktuell über die Entwicklung einer Vielzahl von „small-molecule“ VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnte aber auf diesem Gebiet kein Durchbruch erzielt werden, so dass die Aktivität des VEGF-AK Bevacizumab bisher nicht übertroffen wurde. Dagegen ist der Stellenwert der „large-molecule“ VEGF-Inhibitoren (Aflibercept, Anti-VEGFR-1/2) noch zu klären.

Angesichts der stagnierenden Entwicklung auf dem Gebiet der Anti-VEGF(R)-Substanzen müssen neue Wege beschritten werden. Einerseits müssen biologische Prädiktoren des Ansprechens auf Anti-VEGF-Substanzen definiert werden. Andererseits müssen sich weiterführende therapeutische Ansätze mit den redundant vorhandenen alternativen proangiogenetischen Pathways (Angiopietin, FGFR, PDGFR, HGF, PGF, Notch etc) auseinandersetzen.