

Neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

Priv.-Doz. Dr. med. G.-M. Robertz-Vaupel

Spessartstrasse 9

53119 Bonn

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- **Darmkrebs (kolorektale Karzinome, CRC)**
 - streng genommen handelt es sich dabei um zwei durchaus verschiedene Tumorarten:
 - Dickdarmkrebs (Kolonkarzinom)
 - Mastdarmkrebs (Rektumkarzinom)

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- **Darmkrebs (kolorektale Karzinome, CRC)**
 - Dickdarm- und Mastdarmkarzinome unterscheiden sich **nicht** hinsichtlich ihres feingeweblichen Aufbaues (Histologie)
 - wohl aber hinsichtlich der Risiken:
Metastasierung / Lokalrezidiv
und damit der Therapie

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- **Darmkrebs (kolorektale Karzinome, CRC)**
 - in der Therapie der Darmkrebserkrankungen unterscheiden wir 3 Therapieansätze:
 - **neoadjuvante** Therapie (vor der chirurgischen Therapie soll eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden)
 - **adjuvante** Therapie („vorbeugende“ Therapie nach Operation zur Reduktion des Rückfallrisikos)
 - **palliative** Therapie (Therapie bei fortgeschrittener, d.h.i.d.R. unheilbarer Tumorerkrankung)

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- **neoadjuvante Therapie (tumorverkleinernde Therapie vor Operation)**
 - Bedeutung nur beim Mastdarmkrebs
 - durch gleichzeitige Chemo- und Strahlentherapie wird bei großen Tumoren versucht, die Tumorgroße zu reduzieren und damit die Operabilität zu verbessern
 - z.B. Erhaltung der Schließmuskelfunktion

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- **adjuvante (vorbeugende) Therapie**
 - beim **Mastdarmkrebs** bedeutet dies Chemo- und Strahlentherapie
 - beim **Dickdarmkarzinom** handelt es sich immer um eine Chemotherapie
 - **Therapiedauer immer 6 Monate**

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- adjuvante Therapie des Dickdarmkrebses

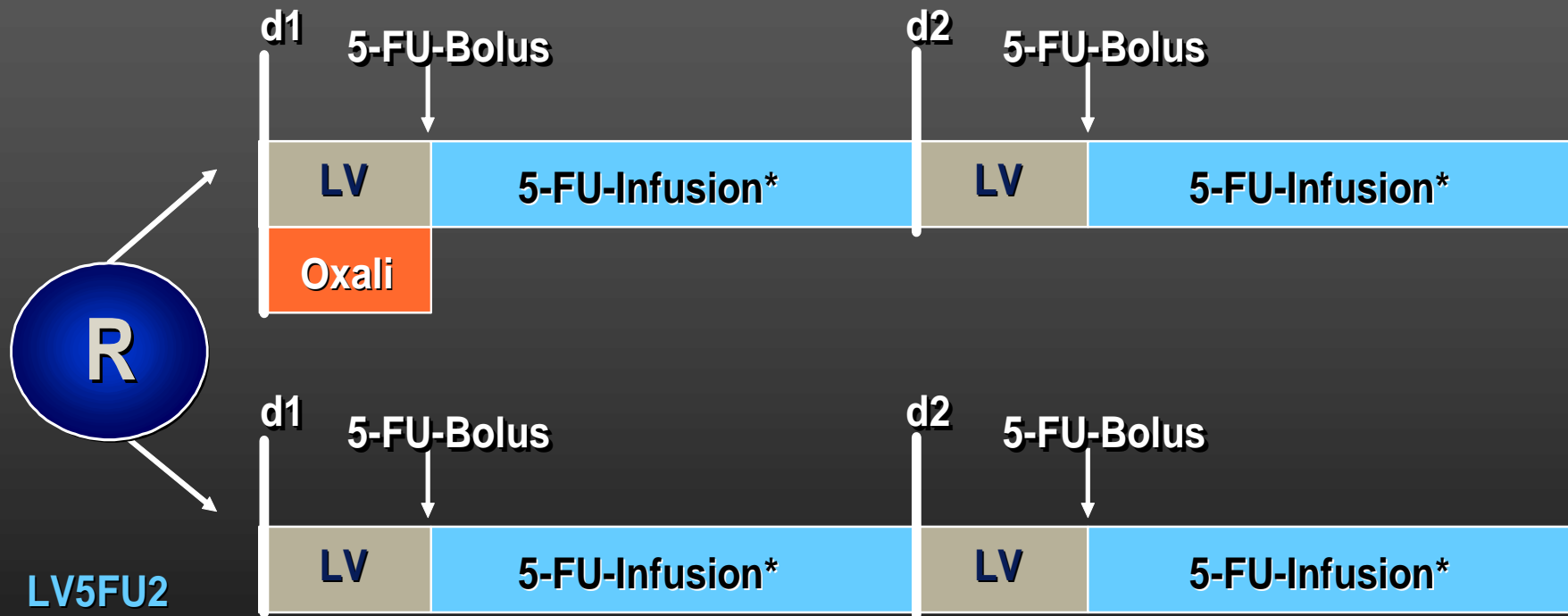
- Rationale: im Stadium III (bei Lymphknotenmetastasennachweis) liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 45 %
- durch adjuvante Therapie verbessert sich die Prognose um 33 %
- Standard und Basis der Therapie ist die Kombination von Folinsäure/5-Fluorouracil (LV/5-FU)

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- adjuvante Therapie des Dickdarmkrebses
 - durch Hinzunahme von Oxaliplatin als neuer Substanz in die Therapie konnten die Ergebnisse verbessert werden
 - neuer Standard ist daher FoFOx4 (12 Zyklen im Abstand von 2 Wochen über 6 Monate)

MOSAIC: Therapiearme

FOLFOX4: LV5FU2 + Oxaliplatin 85mg/m²



LV5FU2

Alle 2 Wochen, 12 Therapiezyklen

*Baxter-LV5-Infusor

André T et al. N Engl J Med 2004; 350:2343-51

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- **adjuvante Therapie des Dickdarmkrebses**

- **Nachteile:**

- **Handhabung:**

- Implantation eines venösen Kathetersystems erforderlich (Port)

- **Nebenwirkungen:**

- medikamentös beherrschbare Übelkeit
 - Polyneuropathie

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- adjuvante Therapie des Dickdarmkrebses
 - Alternativen:
 - Folinsäure/5-Fluorouracil in anderer Modifikation
 - Chemotherapie in Tablettenform mit Capecitabine (Xeloda®)
 - **Nebenwirkungen:** Hand-Fuß-Syndrom, Schleimhautentzündungen, Durchfälle

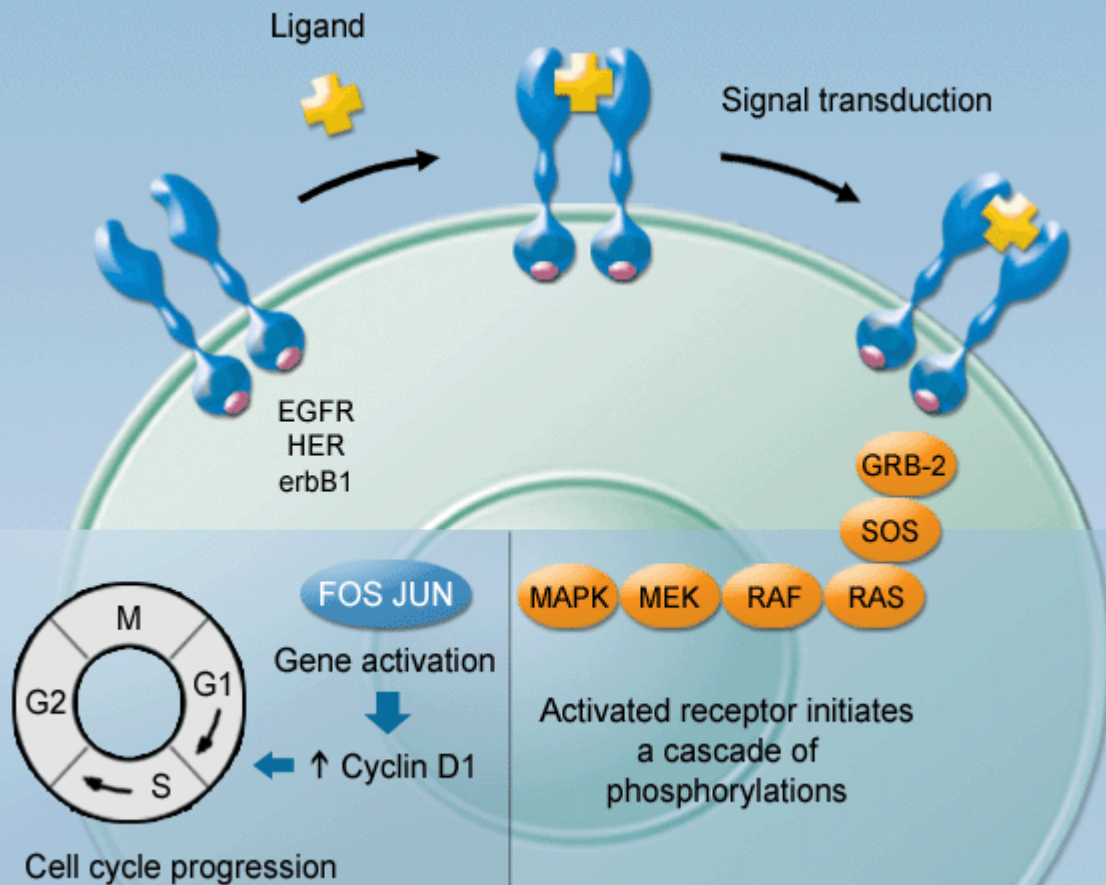
neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- palliative Therapie
 - Ziel: Erhaltung / Verbesserung der Lebensqualität bei ambulanter Durchführbarkeit
 - Basis der Therapie ist eine Chemotherapie mit den aus der adjuvanten Situation bekannten Substanzen (Folinsäure/5-Fluorouracil)
 - diese werden um neuere Zytostatika (z.B. Irinotecan, Oxaliplatin, Capecitabine) und Antikörper erweitert

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- palliative Therapie mit Antikörpern

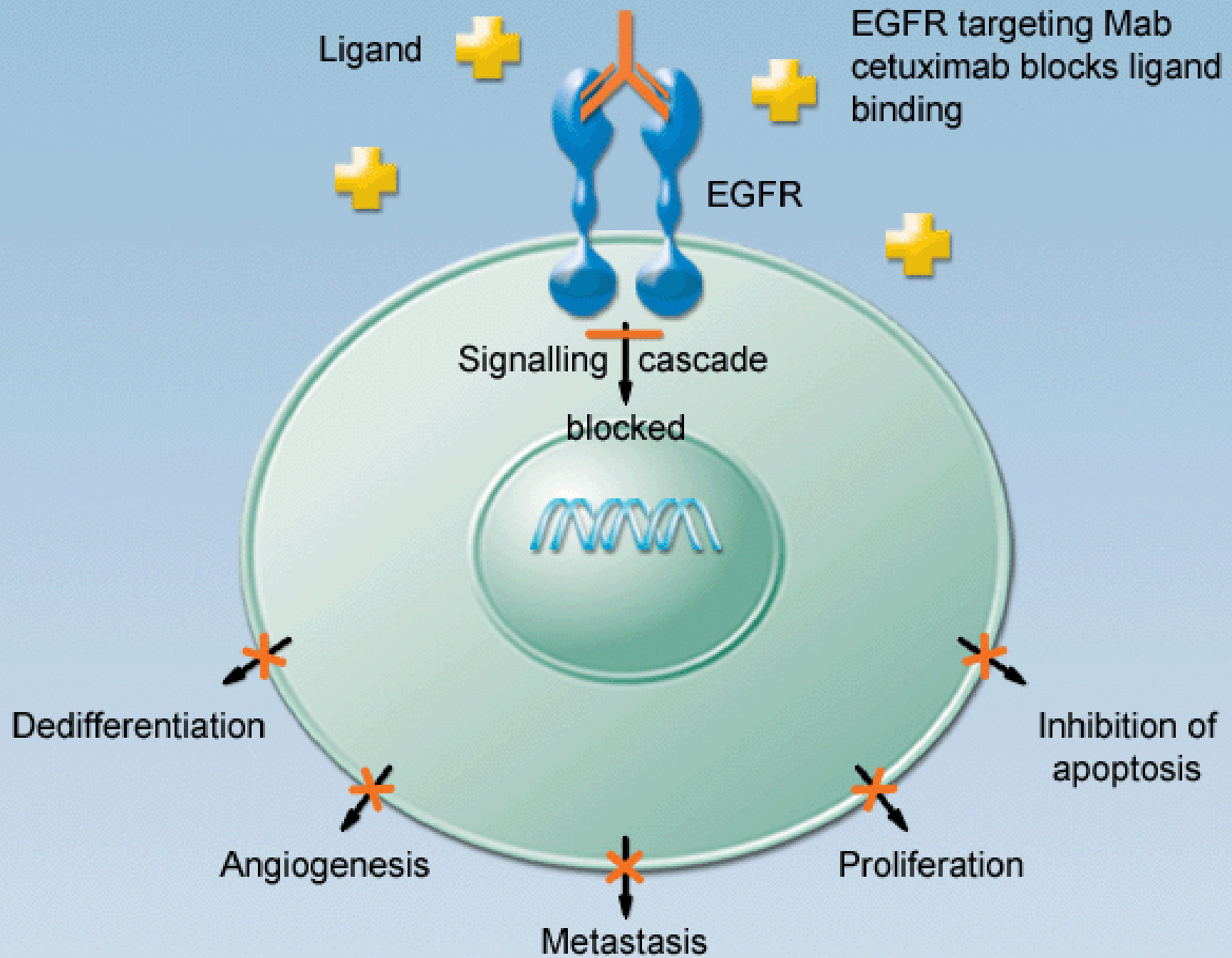
EGFR-Signalübertragung



Der EGFR wird durch Wachstumsfaktoren (z.B. epidermal growth factor (EGF) und transforming growth factor- α (TGF- α)) aktiviert.

Die EGFR-Aktivierung führt zur Bildung von entweder einem Homodimer mit einem zweiten EGFR oder einem Heterodimer mit einem anderen Mitglied der erbB-Familie.

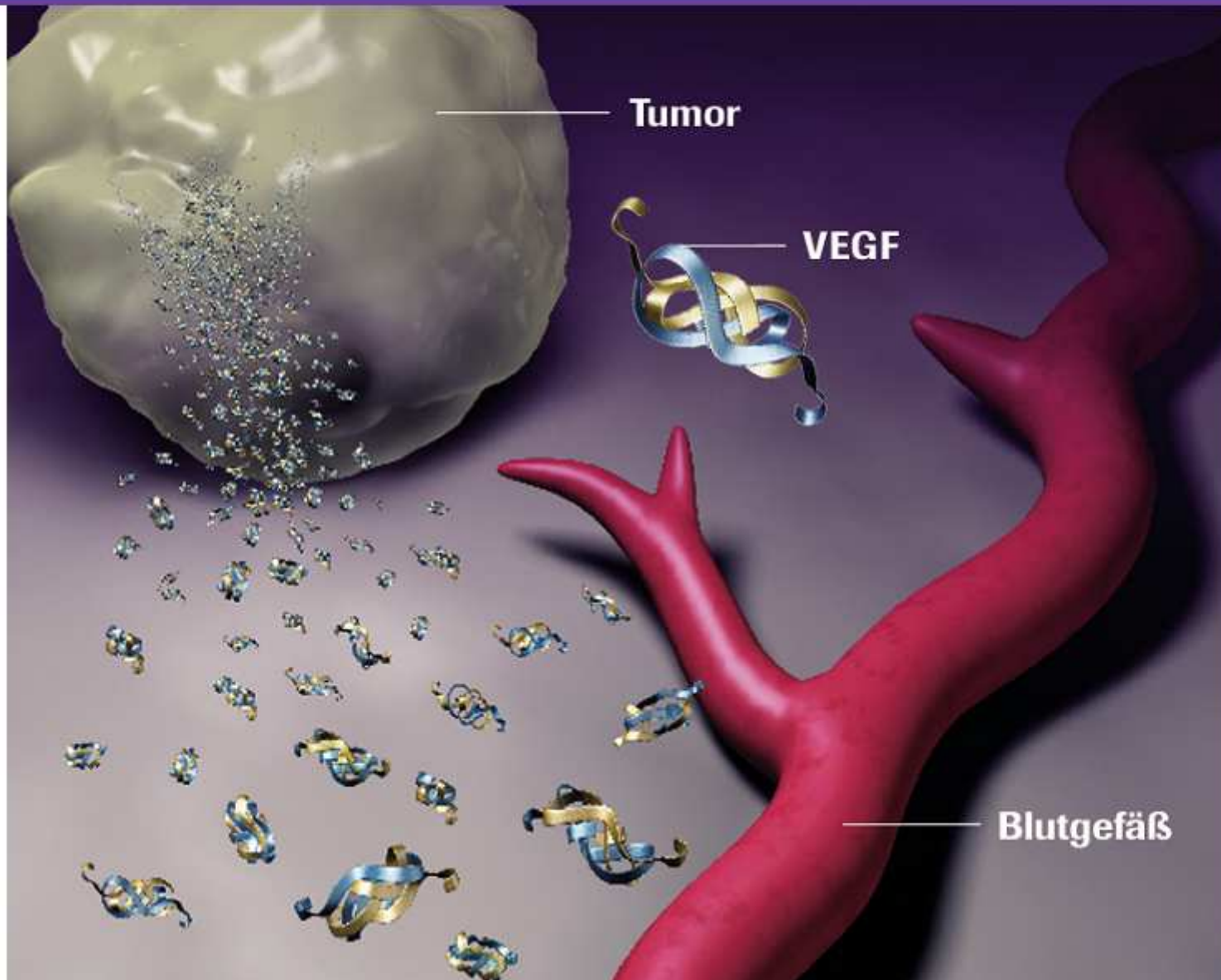
Die Rezeptordimerisierung initiiert eine intrazelluläre Signalkaskade, die Genaktivierung und die Stimulation der Zellzyklusprogression.



neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

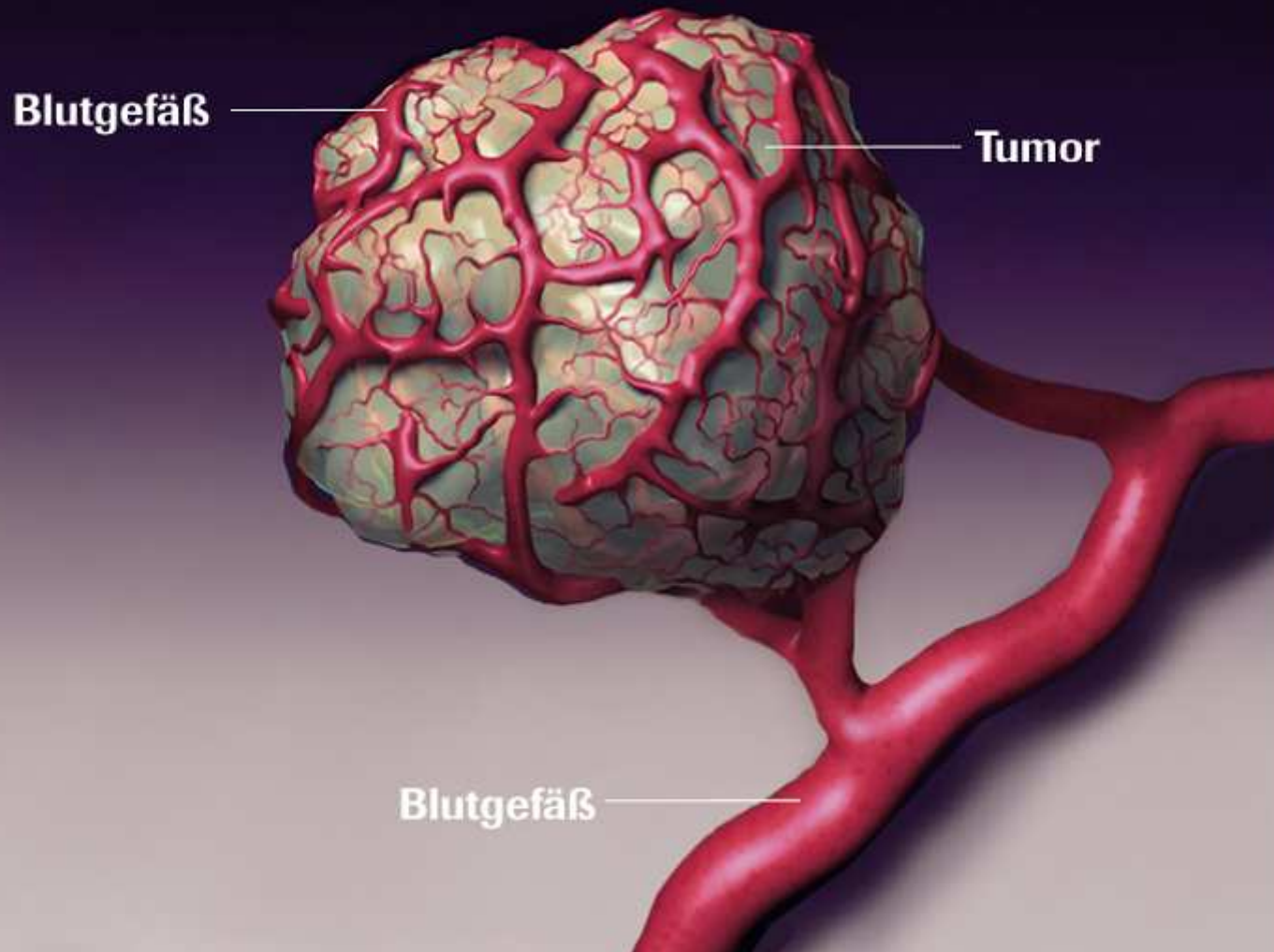
- palliative Therapie mit Antikörpern
 - Blockade von Bindungsstellen (Rezeptoren) für Wachstumsfaktoren an der Tumorzelloberfläche (Cetuximab, Erbitux®)

Wirkmechanismus

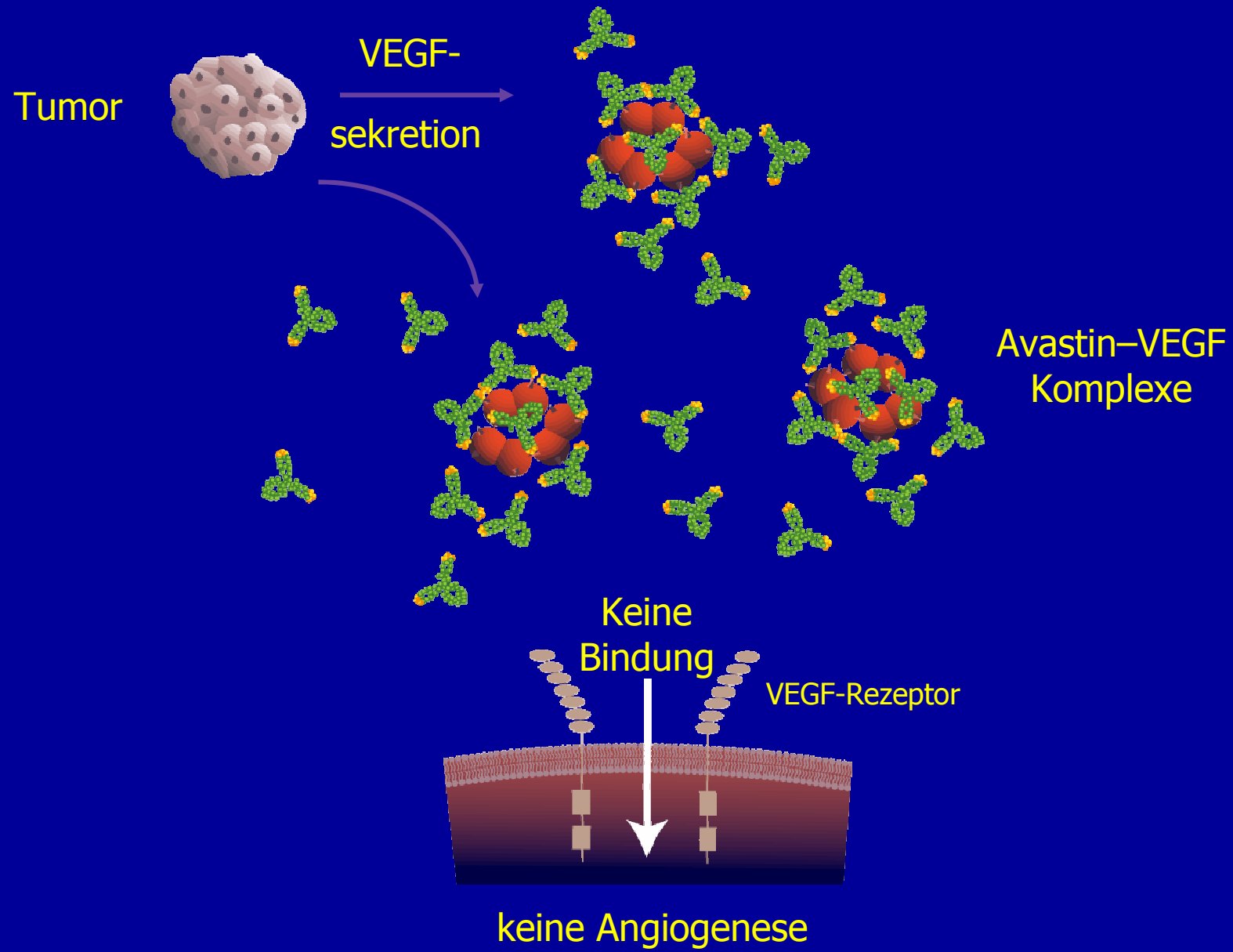


AVASTIN™
(bevacizumab)

Wirkmechanismus



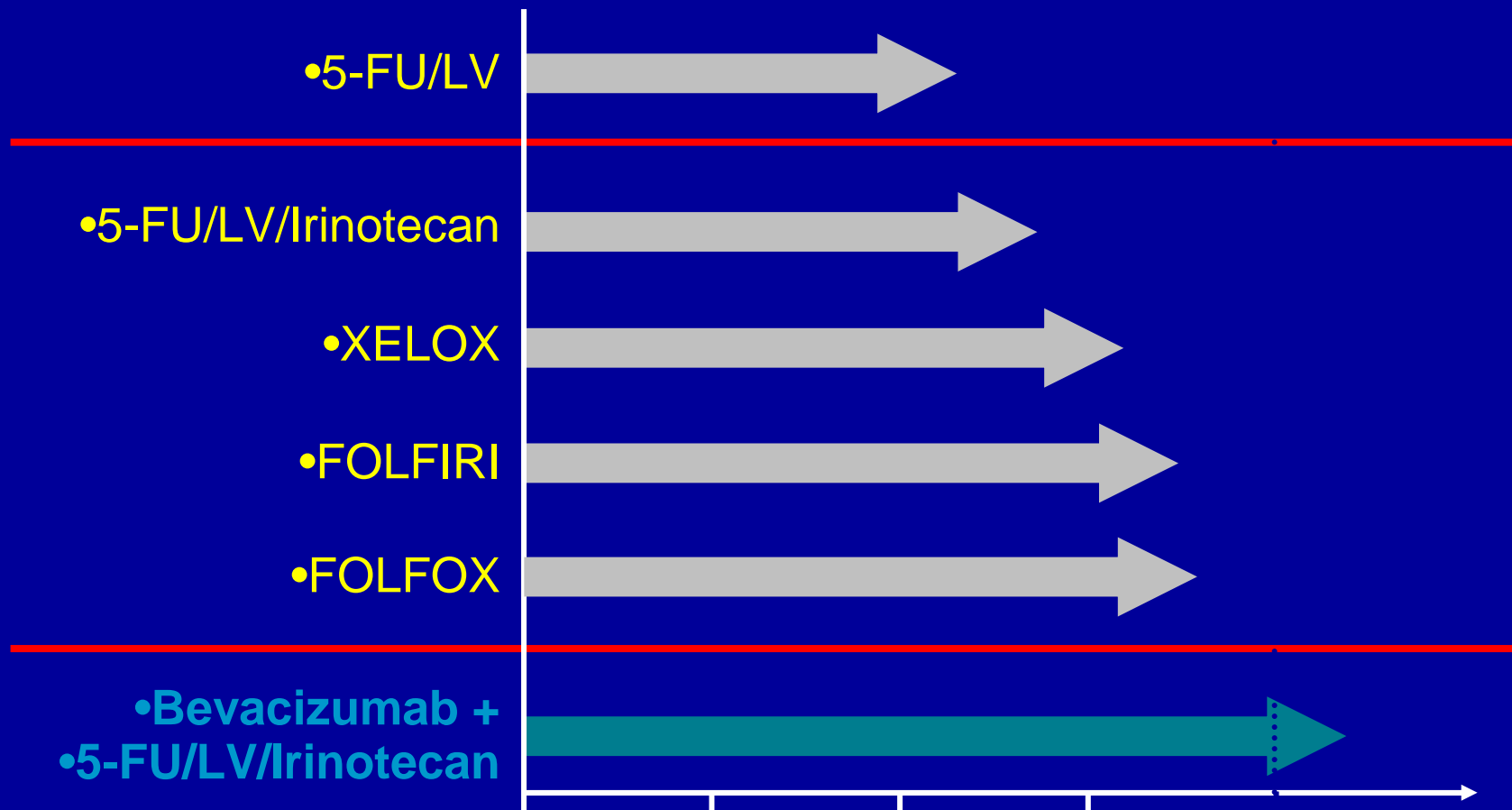
AVASTIN™
(bevacizumab)



neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- palliative Therapie mit Antikörpern
 - Blockade des Wachstumsfaktors für Tumorgefäßneubildung (Bevacizumab, Avastin®)

Historischer Vergleich progressionsfreies Überleben



neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- Zusammenfassung
 - Fortschritte in der Therapie betreffen beim **MASTDARMKREBS** v.a. die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Ziel der Tumorreduktion **vor** der Operation
 - in der palliativen Situation profitieren Patienten von den gleichen Neuerungen wie beim fortgeschrittenen Dickdarmkarzinom

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- Zusammenfassung
 - durch die Hinzunahme von Oxaliplatin in die adjuvante Therapie des **DICKDARMKAR-ZINOMS** wurde ein neuer Therapiestandard etabliert (FolFOx4)

neue Entwicklungen in der Behandlung von Darmkrebs

- **Zusammenfassung**

- die **palliative** Therapie konnte durch die Einführung von Irinotecan, Oxaliplatin und Capecitabine verbessert werden
- eine neue, vielversprechende Therapieoption ergibt sich aus dem Einsatz von Antikörpern gegen Wachstumsfaktorrezeptoren / Gefäßwachstumsfaktoren (Cetuximab, Bevacizumab)

**vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**