



Leitliniengerechte Therapie des kolorektalen Karzinoms

Auf dem Weg zur individualisierten Medizin

Julian Cardinal von Widdern, Sebastian Krug und Patrick Michl, Halle (Saale)

Die adäquate Therapie des kolorektalen Karzinoms erfordert eine engmaschige interdisziplinäre viszeralmedizinische Betreuung. In den letzten Jahren wurde die Therapie um verschiedene zielgerichtete Behandlungsoptionen erweitert. Prinzipiell ermöglichen die neuen Ansätze ein besseres Verhältnis von effektiver Tumortherapie zu therapieassoziiertes Toxizität. Molekularpathologische Muster können die Wirksamkeit bestimmter zielgerichteter therapeutischer Regime vorhersagen, deren Berücksichtigung eine besondere Bedeutung zukommt. Im vorliegenden Artikel sollen die in der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ gegebenen Empfehlungen unter besonderer Berücksichtigung der Systemtherapie zusammengefasst werden.

Arzneimitteltherapie 2020;38:408–15.

Das kolorektale Karzinom ist mit etwa 60 000 Neuerkrankungen und etwa 25 000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumore [19]. Das mediane Erkrankungsalter liegt im siebten Lebensjahrzehnt, insbesondere hereditäre Formen können sich bereits deutlich früher manifestieren. Trotz Fortschritten in der Früherkennung und Therapie ist aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland mit einem weiteren Anstieg der Fallzahlen zu rechnen [18]. Die adäquate Therapie des kolorektalen Karzinoms erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen. Im UICC-Stadium II und III (UICC: Union internationale contre le cancer; Internationale Vereinigung gegen Krebs) sollte nach kurativer Resektion je nach Risikokonstellation, Mismatch-Repair-Status und T- bzw. N-Kategorie die Empfehlung zur adjuvanten Therapie für drei oder sechs Monate ausgesprochen werden. Allerdings liegt bereits bei Erstdiagnose bei etwa 25% der Patienten ein metastasiertes Stadium vor (UICC-Stadium IV). Auch bei diesen Patienten sollte jedoch stets die Resektabilität, gegebenenfalls im Rahmen eines neoadjuvanten Therapiekonzepts, geprüft werden. In der palliativen, nicht-resektablen Situation hat sich das Spektrum der zugelassenen systemischen Therapien in den letzten Jahren deutlich erweitert. 5-Fluorouracil (5-FU) war die erste Chemotherapie-Substanz, die effektiv bei metastasierten Stadien eingesetzt wurde [13, 14]. Im Verlauf konnte das Überleben der Patienten durch Einsatz kombinierter zytotoxischer Chemotherapie-Regime mit Oxaliplatin oder Irinotecan weiter verbessert werden [11]. Schließlich kamen zielgerichtete Krebstherapien hinzu, die sich beim kolorektalen Karzinom bislang auf den EGFR- und VEGF-Signalweg konzentrieren (Kasten 1 und 2). Die Effektivität

zielgerichteter Krebstherapien richtet sich nach molekularpathologischen Mustern, sodass nur molekular definierte Patienten-Subgruppen von den einzelnen therapeutischen Ansätzen profitieren bzw. nicht profitieren. Neben der obligaten Berücksichtigung des Tumorstadiums nach UICC kommt daher der individuellen Beachtung patienten- und tumorspezifischer Merkmale eine herausragende Bedeutung bei der Festlegung eines adäquaten therapeutischen Regimes zu. Diese zunehmend individualisierten Entscheidungsalgorithmen sind Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion. Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGSV) wurde die S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ zuletzt 2017 umfassend überarbeitet und Anfang 2019 erneut aktualisiert. Damit wurde den Entwicklungen der letzten Jahre, insbesondere im Bereich der zielgerichteten Tumortherapie, Rechnung getragen.

Der vorliegende Artikel soll einen Überblick über die stadiengerechte Therapie des kolorektalen Karzinoms unter besonderer Berücksichtigung der systemischen Therapieoptionen geben. Das Rektumkarzinom wird wegen seiner therapeutischen Besonderheiten separat betrachtet. Für die den Empfehlungen zugrundeliegenden Studien sei an dieser Stelle auf die Leitlinie verwiesen [16].

Prof. Dr. med. Patrick Michl, Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle (Saale), Ernst-Grube Straße 40, 06120 Halle/Saale, E-Mail: patrick.michl@uk-halle.de

Dr. med. Julian Cardinal von Widdern, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Krug, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle (Saale), Ernst-Grube Straße 40, 06120 Halle/Saale

Infokasten 1: Anti-EGFR-Antikörper

Der *epidermal growth factor receptor* (EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinase. Wird der Rezeptor gebunden, werden Signalkaskaden mit Auswirkungen auf Proliferation, Migration und Angiogenese beeinflusst. Bei Cetuximab handelt es sich um einen chimären murin-humanen Antikörper der Klasse IgG. Er bindet an EGFR und supprimiert konsekutive intrazelluläre Kaskaden. Darüber hinaus soll seine Bindung an NK-Zellen eine antitumoröse Immunreaktion vermitteln. Panitumumab ist ein humaner Antikörper der Klasse IgG. Panitumumab bindet ebenfalls EGFR, es ist jedoch keine Beeinflussung von NK-Zellen beschrieben. Prinzipiell ist die Effektivität von anti-EGFR-Substanzen abhängig vom Mutationsstatus der EGFR-abhängigen Signalkaskaden (MAP-Kinase-Weg, PI3K/Akt-Signalweg).

Infokasten 2: Anti-VEGF-Antikörper

Angiogenese, die Entwicklung neuer Blutgefäße, ist ein physiologischer Prozess, der bei Malignomen in unterschiedlichem Ausmaß an der Progression beteiligt ist [8]. Bevacizumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper der Klasse IgG gegen den *vascular endothelial growth factor A* (VEGF-A) [20]. Neben der direkten Beeinflussung der Tumorperfusion wird eine verbesserte Distribution der klassischen Chemotherapeutika in das entartete Gewebe als Wirkungsmechanismus vermutet.

Lokalisierte Stadien

Alle Kolonkarzinome ohne Nachweis von Fernmetastasen sollten primär chirurgisch mit dem Ziel einer R0-Situation behandelt werden (Abb. 1). Bei frühen Low-Risk-pT1-Karzinomen kann, wenn im Rahmen der Polypektomie eine sichere Entfernung im Gesunden erfolgte, auf eine onko-

logische Nachresektion verzichtet werden. Nach R0-Resektion besteht abhängig vom UICC-Stadium die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Während bei Tumoren im *UICC-Stadium I* keine adjuvante Chemotherapie indiziert ist, besteht im *UICC-Stadium II* diesbezüglich eine Kann-Empfehlung. Eine Chemotherapie sollte beim Vorliegen von Risikofaktoren erfolgen. Als Risikofaktoren gelten in diesem Zusammenhang ein T4-Stadium, eine Tumorperforation und/oder primäre Notfalloperation bzw. eine geringe Zahl (< 12) erfasster Lymphknoten im Operationspräparat. Ohne Risikofaktoren kann eine adjuvante Therapie bei einem allerdings geringen Zusatznutzen von 2 bis 5% im 5-Jahresüberleben durchgeführt werden. Diese Entscheidung im Stadium II bleibt individuell und ist abhängig vom Wunsch des Patienten (Kasten 3). Hierbei wird klassischerweise eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen durchgeführt, welche mittels Capecitabin per os erfolgen kann. Im Falle einer – vorab zu überprüfenden – Mikrosatelliteninstabilität (MSI, Kasten 4) sollte keine adjuvante Chemotherapie erfolgen: Eine Therapie könnte die Prognose aus nicht vollständig geklärten Gründen verschlechtern.

Im *UICC-Stadium III* ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Eine generelle Altersbeschränkung besteht nicht. Prinzipiell können alle Altersgruppen von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Die Therapie sollte innerhalb von sechs bis acht Wochen postoperativ eingeleitet werden. Allgemein werden Oxaliplatin-haltige Kombinationstherapien empfohlen. Als Therapieschemata haben sich das FOLFOX-Schema (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) und CAPOX-Schema (Capecitabin + Oxaliplatin) etabliert (Abb. 1). Die Dauer der adjuvanten Therapie richtet sich nach dem Rezidivrisiko und sollte drei bzw. sechs Monate betragen. Bei Patienten mit einem niedrigen Rezidivrisiko (T1–3, N1) zeigte die als IDEA-Studie publizierte Metaanalyse die Nichtunterlegenheit eines 3-monatigen Regimes gegenüber der 6-monatigen Gabe, bei reduzierter Nebenwirkungsrate [10]. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) sollte

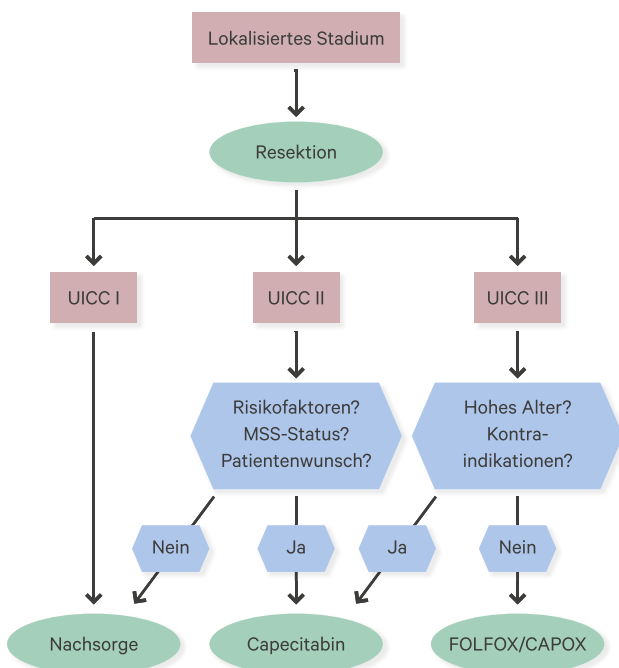


Abb. 1. Vereinfachtes Therapieschema der Erstlinientherapie lokalisierter Stadien (mod. nach [16])

CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin; FOLFOX: 5- Fluoruracil + Folinsäure + Oxaliplatin; MSS: Mikrosatellitenstabilität; UICC: Internationale Vereinigung gegen Krebs

Infokasten 3: Potenzielle Marker zur Identifizierung von Patienten, die im Stadium II von einer Chemotherapie profitieren

Caudal type homeobox transcription factor 2 (CDX2) ist ein Marker der gastrointestinalen Differenzierung von Adenokarzinomen. CDX2-negative Tumore weisen eine schlechtere Differenzierung und Prognose auf. Die Bestimmung des CDX2-Status könnte zukünftig bei der Identifizierung von Patienten helfen, die im UICC-Stadium II von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren [4]. Der Nachweis zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) scheint ein deutlicher Hinweis für das Auftreten von Rezidiven zu sein [28]. Aktuell soll im Rahmen der CIRCULATE-Studie untersucht werden, ob der Nachweis von ctDNA dabei helfen kann Patienten zu identifizieren, die im Stadium II von einer Chemotherapie profitieren.

die Gabe eines Oxaliplatin-haltigen Regimes nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen, da sich mit zunehmendem Alter das Risiko-Nutzen-Verhältnis in Richtung Toxizität bei geringerem Überlebensvorteil verschiebt. In diesem Fall oder bei sonstigen Kontraindikationen gegen Oxaliplatin-haltige Protokolle wird in der Leitlinie eine orale Monotherapie mit Fluoropyrimidinen empfohlen. Die im Stadium IV eingesetzten Substanzen Irinotecan bzw. die VEGF- und EGFR-Inhibitoren haben im Stadium II und III keinen Stellenwert, da hier keine Verbesserung des Überlebens nachgewiesen werden konnte.

Das Paradigma von primärer Operation und adjuvanter Chemotherapie im lokalisierten Stadium wurde zuletzt durch die FOxTROT-Studie infrage gestellt. Die neoadjuvante Therapie führte zum Downstaging und einer höheren Rate von R0-Resektionen [22]. Allerdings konnten die auf dem ESMO-Kongress 2019 vorgestellten Daten die Hoffnung auf ein besseres Gesamtüberleben mithilfe eines neoadjuvanten Konzepts nicht bestätigen.

Metastasierte Stadien (mKRK)

Früher galt das UICC-Stadium IV als palliative Situation. Inzwischen kann bei einem relevanten Anteil der Patienten mit syn- oder metachronen Lebermetastasen eine Kuration erreicht werden. Die therapeutischen Strategien bewegen sich zwischen aggressiven chirurgischen, multimodalen bzw. chemotherapeutischen Therapiekonzepten und symptomorientierter Palliation (Abb. 2). Es gilt, diverse patienten- und tumorbezogene Kriterien zu berücksichtigen. Dabei muss insbesondere dem Allgemeinzustand des Patienten, aber auch dem Patientenwunsch Rechnung getragen werden.

Infokasten 4: Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Eine fehlerhafte Mismatch-DNA-Reparatur in den Tumorzellen kann zur Verlängerung repetitiver DNA-Sequenzen, den Mikrosatelliten, führen. Mikrosatelliteninstabilität bezeichnet Unterschiede der Mikrosatellitenmarker zwischen gesundem und entartetem Gewebe. In Verbindung mit der BRAF-Mutationsanalyse kann der Mikrosatelliten-Status zur Erkennung von hereditären Karzinomen (Lynch-Syndrom) herangezogen werden. Er hat also Relevanz bezüglich einer humangenetischen Beratung bzw. zu erwartenden Zweitkarzinomen. MSI kann auch in 10 bis 15% der sporadischen kolorektalen Karzinome nachgewiesen werden und ist in lokalisierten Tumorstadien mit einer günstigeren Prognose assoziiert. MSI-Tumore gelten als immunogener und der MSI-Nachweis kann auf eine hohe Effektivität des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab hinweisen [15]. Aktuell besteht in Deutschland jedoch keine Zulassung von Pembrolizumab für das mKRK. In den USA wurde Pembrolizumab inzwischen für die Therapie hochgradig mikrosatelliteninstabiler Tumore unabhängig von deren Entität zugelassen. Die Daten der KEYNOTE-177-Studie könnten eine internationale Verankerung von Pembrolizumab in die Therapie des MSI-kolorektalen Karzinoms nach sich ziehen [5]. Darüber hinaus wird in der ATOMIC-Studie die Verwendung des PD-L1-Inhibitors Atezolimumab bei Karzinomen im UICC-Stadium III untersucht.

Guter Allgemeinzustand

Bei gutem, therapiefähigem Allgemeinzustand gilt die maximale Tumorreduktion als primäres Therapieziel. Bei prinzipiell R0-resektablen Lungen- oder Lebermetastasen ist ein primär chirurgisches Vorgehen nach Beschlussfassung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz indiziert. Im Falle einer primär nicht resektablen Metastasierung ist eine systemische Therapie indiziert. Die Basis bildet in jedem Fall eine Fluoropyrimidin-basierte Zweifach- oder Dreifach-Chemotherapie. Dabei gilt die Dreifachkombination FOLFOXIRI (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan) als besonders effektiv. Wegen seiner gegenüber den anderen Regimen höheren Rate unerwünschter Nebenwirkungen ist sie jedoch Patienten mit hohem Therapiedruck in gutem Allgemeinzustand vorbehalten. Bei den parenteralen Zweifachkombinationen haben sich FOLFIRI (5-FU + Folinsäure + Irinotecan) und FOLFOX (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin) etabliert. Alternativ kann eine orale Gabe von Capecitabin in Kombination Oxaliplatin erfolgen (CAPOX). Die Oxaliplatin-haltige Induktionstherapie sollte über vier bis sechs

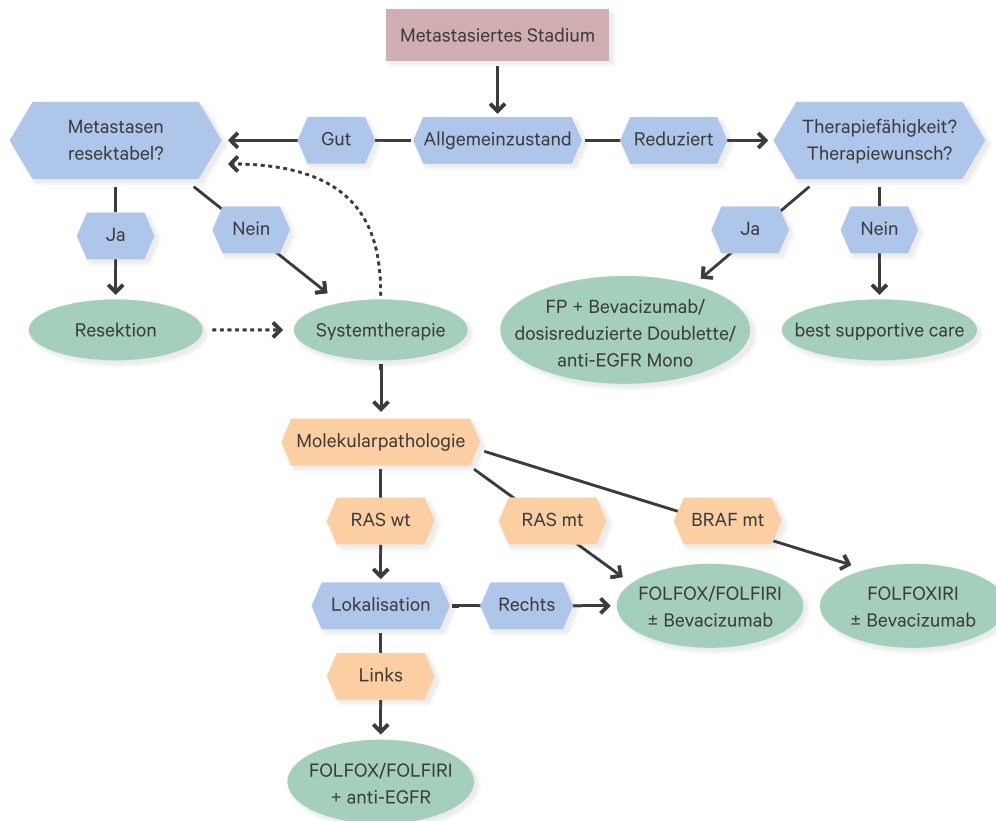


Abb. 2. Vereinfachtes Therapieschema der Erstlinientherapie des metastasierten Kolonkarzinoms (mod. nach [16])
 BRAF: Serin/Threonin-Proteinkinase B-Raf; EGFR: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors; FOLFIRI: 5- Fluoruracil + Folinsäure + Irinotecan; FOLFOX: 5- Fluoruracil + Folinsäure + Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5- Fluoruracil + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan; FP: Fluoropyrimidin; mt: mutiert; RAS: rat sarcoma; wt: Wildtyp

Monate durchgeführt werden, bevor auf ein Oxaliplatin-freies Regime deeskaliert wird.

Abhängig vom molekularenpathologischen Status des Tumors wird die Chemotherapie durch zielgerichtete Therapien ergänzt, wobei die primäre Molekularpathologie des Tumors berücksichtigt werden sollte. In der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRC) sind anti-EGFR-Antikörper wie Cetuximab oder Panitumumab und VEGF-Signalweg-Inhibitoren wie Bevacizumab etabliert. Eine Kombination der beiden Mechanismen wird wegen erhöhter Toxizität nicht empfohlen.

Etwa 50 % der mKRC weisen eine KRAS- oder NRAS-Mutation auf. Bei Vorliegen einer RAS-Mutation sind anti-EGFR-Antikörper wirkungslos bzw. scheinen teilweise sogar Prognose-verslechternd zu sein. Deswegen muss vor Einleiten einer anti-EGFR-Therapie obligat eine RAS-Mutation ausgeschlossen werden. Interessanterweise gilt die Überlegenheit einer Dreifach-Chemotherapie gegenüber einer Zweifach-Chemotherapie bei RAS-Mutation nicht als gesichert. Die Chemotherapie kann bei nachgewiesener RAS-Mutation – trotz wenig Evidenz für eine Prognose-Verbesserung – um den anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab ergänzt werden. Wie die retrospektive Unter-

suchung der CRYSTAL- und FIRE-3-Daten zeigte, ist bei der Therapiewahl auch die Lokalisation des Primärtumors von Relevanz, da nur linksseitige Primärtumoren, die insgesamt eine bessere Prognose aufwiesen, von einer anti-EGFR-Therapie profitierten [27]. Dementsprechend kann bei Vorliegen von RAS-Wildtyp und *linksseitigem Tumor* die Chemotherapie um eine anti-EGFR-Therapie erweitert werden, während bei *rechtsseitigen Tumoren* die Therapieergänzung um Bevacizumab tendenziell überlegen ist [2]. Bislang liegen nur wenige Daten zur Kombination von anti-EGFR-Substanzen mit einer Dreifach-Chemotherapie im Rahmen der Erstlinientherapie vor. In der jüngst publizierten Phase-II-Studie VOLFI untersuchte man die Kombination von FOLFOXIRI mit Panitumumab. Es zeigte sich ein verbessertes Ansprechen und eine höhere Rate an sekundären Metastasen-Resektionen [9]. Die Langzeitdaten stehen noch aus.

Aktivierende Mutationen im BRAF-Gen lassen sich bei etwa 10 % aller Patienten mit mKRC finden, wobei es sich meist um die V600E-Punktmutation handelt. Gleichzeitige Mutationen von RAS- und BRAF-Genen sind absolute Raritäten. Die BRAF-Mutation geht mit einer schlechteren Prognose einher, sodass sie die frühzeitige Einleitung einer

intensivierten Chemotherapie erfordert. Aktuell wird aufgrund der Ergebnisse der TRIBE-Studie trotz begrenzter Datenlage die Gabe von FOLFOXIRI + anti-VEGF-Antikörper favorisiert [3]. Bezüglich der optimalen Erstlinientherapie bei BRAF-Mutation werden die Daten der aktuellen FIRE-4.5-Studie erwartet, in der man die Regime FOLFOXIRI + Cetuximab und FOLFOXIRI + Bevacizumab miteinander vergleicht [26]. Wegen der eingeschränkten Prognose wird in der aktuellen Leitlinie empfohlen, im Rahmen späterer Therapielinien auch individuelle therapeutische Strategien (beispielsweise im Rahmen klinischer Studien) in Betracht zu ziehen. Mit der BEACON-Studie wurde 2019 erstmals eine Chemotherapie-freie Kombinationstherapie für Patienten mit BRAF-V600E-Mutation angeboten. Dabei zeigte die Kombination aus einem MEK1/2-(Binimetinib), RAF- (Encorafenib) und EGFR-Inhibitor (Cetuximab) bei vorbehandelten und prognostisch ungünstigen Patienten bemerkenswerte Daten im medianen progressionsfreien Überleben (mPFS: 8,0 Monate) und im medianen Gesamtüberleben (mOS: 15,3 Monate) [29].

Neben der Untersuchung auf RAS- und BRAF-Mutationsstatus sowie Mikrosatelliten-Status werden aktuell weitere molekularpathologische Muster auf ihre Relevanz im Zusammenhang mit der Behandlung des mKRK untersucht. Pharmakogenetische Untersuchungen erlauben prinzipiell eine Prädiktion bezüglich der behandlungsassoziierten Toxizität (Kasten 5). Allerdings ist die Evidenz für einen Nutzen der Bestimmung vor Einleiten der Therapie limitiert, sodass sie bislang keinen Einzug in die Standarddiagnostik erhalten hat.

Nach der Induktionschemotherapie kann die Behandlung pausiert oder auf eine Erhaltungstherapie deeskaliert werden. In diesem Zusammenhang sind vor allem Bevacizumab-basierte Erhaltungstherapien etabliert, wobei Patienten mit primärem Ansprechen auf die Induktionstherapie und RAS-Wildtyp stärker zu profitieren scheinen [25]. Die sekundäre Resektabilität von Primum und Metastasen muss in Abhängigkeit vom Ansprechen reevaluiert werden. An dieser Stelle seien der Vollständigkeit halber auch lokal-ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation genannt, die jedoch vor allem in Einzelfallentscheidung bei Allgemeinzustand-bedingter Inoperabilität bzw. im Rahmen späterer Therapielinien zum Einsatz kommen.

Reduzierter Allgemeinzustand

Bei Vorliegen einer die Therapiefähigkeit beeinträchtigenden Allgemeinzustandsreduktion wird in der Leitlinie eine Erstlinientherapie mit Fluoropyrimidin + Bevacizumab oder eine dosisreduzierte Chemo-Doublette ± Bevacizumab empfohlen. In Kombination mit Monotherapien verbessert Bevacizumab sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben. Bei linksseitigen Tumoren mit RAS-Wild-

Infokasten 5: Pharmakogenetische Untersuchungen zur Abschätzung der Toxizität

Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase ist ein Schlüsselenzym für die Metabolisierung von 5-FU. Ein Mangel des Enzyms, hervorgerufen durch Mutationen im DPYD-Gen, kann eine erheblich gesteigerte Toxizität von 5-FU verursachen. Bei heterozygoten Trägern pathogener Mutationen wird eine Dosisreduktion empfohlen, bei homozygoten Trägern ist die 5-FU-Gabe kontraindiziert. Es besteht eine Kann-Empfehlung bezüglich der Untersuchung auf Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel vor Therapiebeginn. Ein UDP-Glucuronosyltransferase-Mangel löst das indolente Krankheitsbild des Morbus Meulengracht aus. Der Mangel geht mit einer deutlich erhöhten Toxizität von Irinotecan einher. Dementsprechend sollte bei klinischem oder laborchemischem Verdacht auf M. Meulengracht eine humangenetische Untersuchung vor der Gabe von Irinotecan erfolgen.

typ kann alternativ eine anti-EGFR-Monotherapie erfolgen. Auch bei initial eingeschränkter Therapiefähigkeit muss die Möglichkeit einer intensiven Kombinationschemotherapie im Verlauf in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Ansprechen und Therapiemotivation reevaluiert werden. Wenn der Patient keiner Tumor-spezifischen Therapie zugänglich ist, wird im Sinne des „best supportive care“ behandelt. In diesem Stadium steht die Linderung von Symptomen, die Koordination von Versorgungsstrukturen und psychoonkologische Begleitung des Patienten im Mittelpunkt.

Spätere Therapielinien

Spätere Therapielinien sind wegen der sich unter Behandlung ändernden Resistenzlage des Tumors häufig weniger effektiv als die Erstlinientherapie. Darüber hinaus sind im Verlauf der Erkrankung weniger Patienten einer Therapie zugänglich. Bei der Festlegung einer Zweitlinientherapie gilt es – neben der Molekularpathologie und Lokalisation des Tumors – auch die Effektivität und Toxizität vorangegangener Therapien zu berücksichtigen. Nach Versagen eines Irinotecan-haltigen Protokolls ist der Wechsel auf eine Oxaliplatin-haltige Therapie bzw. vice versa ein klassisches Prinzip. Auch die VEGF- und EGFR-Inhibitoren können in späteren Therapielinien eingesetzt werden. Abhängig vom Verlauf kann in späteren Therapielinien eine erneute molekularpathologische Testung sinnvoll sein. So kann beispielsweise eine sekundäre anti-EGFR-Resistenz durch Expansion RAS-mutierter Klone bei initialem RAS-Wildtyp auftreten. Neben den Substanzen der Erstlinientherapie stehen in späteren Therapielinien weitere Arzneimittel zur Ver-

Infokasten 6: HER2-neu-Status

Der *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2-neu) stimuliert die Zellproliferation und hemmt die Apoptoseinduktion. In Tumoren diverser Entitäten lässt sich eine HER2-neu-Überexpression nachweisen. Für die Behandlung des Mammakarzinoms wurden monoklonale Antikörper (Trastuzumab) und spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren (Lapatinib) zugelassen. Auch Patienten mit HER2-neu-positivem mKRK können von der Kombination der Chemotherapie mit Trastuzumab/Lapatinib profitieren, wobei aktuell in Deutschland dafür keine Zulassung existiert [21]. Möglicherweise kann eine HER2-neu-Überexpression auch eine Resistenz gegenüber anti-EGFR-Substanzen vorhersagen [23].

fügung. Für Patienten mit therapierefraktärem mKRK ist das Medikament Trifluridin/Tipiracil zugelassen, das ähnlich den Antimetaboliten über den Einbau in die DNA zu Strangbrüchen führt und bei vorbehandelten Patienten das Überleben verlängern kann [17]. Der Multikinase-Inhibitor Regorafenib ist ebenfalls eine zugelassene Behandlungsoption, wurde allerdings durch den Hersteller vom deutschen Markt genommen und ist nur über die internationale Apotheke erhältlich. Bei BRAF-mutierten Tumoren wurde, wie oben erwähnt, in der BEACON-Studie die Chemotherapiefreie Kombination von BRAF-Inhibitor Encorafenib, EGFR-Antikörper Cetuximab und MEK-Inhibitor Binimetinib als vielversprechend gezeigt [29]. Bei Nachweis einer HER2-neu-Überexpression kann beispielsweise eine aktuell nicht zugelassene Kombinationsbehandlung mit Trastuzumab/Lapatinib erwogen werden (**Kasten 6**).

Patienten mit der in kolorektalen Karzinomen seltenen NTRK-Genfusion (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase) können prinzipiell von einer Behandlung mit TRK-Inhibitoren profitieren [6]. Für den TRK-Inhibitor Larotrectinib erfolgte erstmalig unter Auflagen durch die Europäische Arzneimittelagentur eine Entitäten-unabhängige Zulassung für TRK-Fusionstumore. Eine ähnliche Tumor-agnostische Zulassung wurde in den USA zuvor bereits für Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H-Tumore) für den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab erteilt. Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren scheint spezifisch bei MSI-H-metastasierten kolorektalen Karzinomen hochgradig effektiv zu sein (**Kasten 4**). Der Mikrosatellitenstatus sollte deshalb bei jedem mKRK bestimmt werden. Bei Vorliegen von MSI-H kann auf Antrag bei den Krankenkassen nach Versagen der zugelassenen Therapien eine Therapie mit Pembrolizumab beantragt werden.

Besonderheiten der Therapie des Rektumkarzinoms

Rektumkarzinome sind definiert als Tumore, deren aboraler Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Die genaue Lokalisation und Ausdehnung ist wegen der sich daraus ableitenden Therapie-Strategien äußerst relevant und sollte mittels starrer Rektoskopie erhoben werden. Es hat sich die Einteilung in oberes (12–16 cm), mittleres (6–12 cm) und unteres (<6 cm) Drittel etabliert. Bei der Therapie ergeben sich gegenüber dem Kolonkarzinom einige Besonderheiten. Einerseits ist das Rektumkarzinom einer Strahlentherapie zugänglich, andererseits muss bei Operationen am Rektum die nicht immer mögliche Schonung des Kontinenzapparats berücksichtigt werden. Im *UICC-Stadium I* besteht die Therapie in der alleinigen Operation. Bei Rektumkarzinomen im *UICC-Stadium II und III* im mittleren und unteren Drittel besteht regelhaft die Indikation zur neoadjuvanten Therapie, da so die Lokalrezidivrate erheblich gesenkt und teilweise ein geringerer Sicherheitsabstand zum Erhalt der Kontinenz toleriert werden kann. Die Behandlung von Tumoren des oberen Drittels ohne Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv richtet sich nach den Empfehlungen für die Behandlung des Kolonkarzinoms. Die neoadjuvante Therapie kann als Kurzzeitbestrahlung oder fraktionierte Radiochemotherapie mit 5-FU oder Capecitabin erfolgen. Im Falle einer Radiochemotherapie sollte sechs bis acht Wochen nach Beendigung der Therapie operiert werden, wobei in der Intention des Downsizings auch längere Behandlungsintervalle durchgeführt werden können. Bei T4-Stadium sollte die Radiochemotherapie gegenüber der Kurzzeitbestrahlung präferiert werden, da ein besseres Downsizing und Downstaging erreicht werden kann. Wenn Patienten im Stadium II/III nicht primär neoadjuvant behandelt wurden, sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen. Als Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv gelten in diesem Zusammenhang beispielsweise R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, unzureichende TME (totale mesorektale Exzision)-Qualität oder extranodale Tumorherde im Mesorektum entsprechend der pathologischen Begutachtung des Operationspräparats. Nach Resektion ist bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten im Stadium II/III eine Fortführung der Systemtherapie mittels einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie zu diskutieren. Der Stellenwert und die Modalitäten dieser postoperativen Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Resektion ist Bestandteil der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion. In der Leitlinie gibt es hierzu wegen der noch uneindeutigen Datenlage keine klare Empfehlung. Bezüglich der Frage einer Intensivierung der 5-FU-basierten neoadjuvanten Radiochemotherapie durch Oxaliplatin profitieren nach derzeitigem Stand Patienten mit einem lokalisierten Rektumkarzinom nicht wesentlich [1]. Die Entscheidung sollte individuell gemeinsam mit

dem Patienten gefällt werden. Die kürzlich veröffentlichte CAO/ARO/AIO-12-Studie brachte die Option einer prä-operativen Chemotherapie vor bzw. nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie als „totale neoadjuvante Therapie“ in die Diskussion [7]. Hier zeigte sich ein verbessertes primäres Ansprechen, wenn die Radiochemotherapie vor der Chemotherapie erfolgte. Abhängig von den Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtung der CAO-ARO-AIO-18-Studie könnte das Paradigma der Abfolge von Radiochemotherapie, Operation und adjuvanter Chemotherapie infrage gestellt werden, insbesondere da die Verträglichkeit der Chemotherapie im neoadjuvanten Setting besser zu sein scheint. Ebenfalls in der Diskussion ist die Frage, ob bei Patienten, die unter neoadjuvanter Radiochemotherapie eine vollständige Remission erreichen, auf eine Operation verzichtet werden kann [12]. Insbesondere Patienten mit T2-Tumoren scheinen von diesem Konzept profitieren zu können, es ist jedoch umstritten, nach welchen Parametern die Patienten selektiert werden sollten [24].

Zusammenfassung

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms erlebt aktuell eine rasche Individualisierung. Neben der bereits fest etablierten Berücksichtigung des RAS- und BRAF-Mutationsstatus ergeben sich für Patienten-Subgruppen abhängig von molekularpathologischen Mustern neue therapeutische Optionen. Die zunehmende Individualisierung erfordert neue evidenzbasierte Entscheidungskorridore bezüglich Zeitpunkt und Umfang molekularpathologischer Diagnostik. Die Herausforderung besteht darin, mit zunehmender Berücksichtigung der jeweiligen Tumorbiologie die Patientenkollektive zuverlässig definieren zu können, die von einer zielgerichteten Tumorthherapie profitieren oder nicht profitieren. Die Entwicklung kann dazu beitragen, ein optimales Verhältnis von effektiver Tumorthherapie zu Therapie-assoziiertem Toxizität zu erreichen und die Therapieeffizienz zu erhöhen. Die „Tumor-agnostischen“ Zulassungen von Pembrolizumab (USA) und Larotrectinib (USA, Europa) für Tumore mit Mikrosatelliteninstabilität bzw. NTRK-Fusionen markieren einen wichtigen Schritt in Richtung individualisierte „Präzisionsonkologie“.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Guideline-based therapy of colorectal carcinoma

Adequate treatment of colorectal cancer requires close interdisciplinary visceral care. In recent years, the therapeutic armamentarium has been extended to include targeted therapeutic options. In principle, the new therapeutic approaches enable a better ratio between effective tumor therapy and therapy-associated toxicity. Molecular patterns are being used to predict the effectiveness or futility of individualized targeted therapies. This review summarizes the recommendations of the German S3 guideline on colorectal cancer with special reference to the pharmacological therapy options.

Key words: colorectal carcinoma, S3 guideline, pharmacotherapy

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
BRAF	B-Raf; Rapidly accelerated fibrosarcoma; Serin/Threonin-spezifische Proteinkinase
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin (Eine andere Bezeichnung ist XELOX)
DGSV	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FOLFIRI	5-FU + Folinsäure + Irinotecan
FOLFOX	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan
HER2-neu	Human epidermal growth factor receptor 2
M	Metastasenstatus im TNM-System (M0/M1)
MEK	Mitogen-aktivierte-Proteinkinase-Kinase
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
N	Nodus/Lymphknoten-Status im TNM-System, Fehlen bzw. Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen (N0 bis N3)
mOS	Medianes Gesamtüberleben
mPFS	Medianes progressionsfreies Überleben
NTRK	Rezeptor der neurotrophen Tyrosin-Kinase
p	pathologisch
PD-L1	Programmed death Ligand 1
R	Resektion (R0 bis R2)
Raf	Rapidly accelerated fibrosarcoma; Serin/Threonin-spezifische Proteinkinase
RAS/KRAS/NRAS	Rat sarcoma/Kirsten RAS/Neuroblastoma RAS
T	Tumorstatus im TNM-System, Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors (T0 bis T4)
TME	Totale mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer; Internationale Vereinigung gegen Krebs
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Literatur

1. An X, Lin X, Wang F-H, Goodman K, et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: A meta analysis. Eur J Cancer 2013;49:843–51.
2. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol 2017;28:1713–29.
3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015;16:1306–15.
4. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. N Engl J Med 2016;374:211–22.
5. Diaz LA, Le DT, Yoshino T, André T, et al. KEYNOTE-177: Phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite



Prof. Dr. med. Patrick Michl ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle (Saale). Er ist Facharzt für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie und den Zusatzbezeichnungen Medikamentöse Tumortherapie und Infektiologie.



Dr. med. Julian Cardinal von Widdern ist Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle (Saale).



Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Krug ist Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Halle (Saale). Seine Schwerpunkte sind gastrointestinale und neuroendokrine Tumoren.

instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 4):TPS877–TPS877.

6. Drilon A, Laetsch TW, Kummer S, Dubois SG, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731–9.
7. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019;37:3212–22.
8. Folkmann J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29:15–8.
9. Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Martens UM, Held S, et al. Final results and OS of the randomized phase II VOLFI trial (AIO-KRK0109): mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS

wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):3511–3511.

10. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177–88.
11. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:1–10.
12. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1109–17.
13. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957;179:663–6.
14. Jordan VC. A retrospective: on clinical studies with 5-fluorouracil. *Cancer Res* 2016;76:767–8.
15. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. AWMF Regist. 021/007OL. 2019;1–328 (Zugriff am 22.06.20).
17. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909–19.
18. Nowossadeck E, Haberland J, Kraywinkel K. Die künftige Entwicklung der Erkrankungszahlen von Darmkrebs und Lungenkrebs. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2014;57:103–10.
19. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2017;11:36–9.
20. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars. *Target Oncol* 2017;12:599–610.
21. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738–46.
22. Seymour MT, Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):3504–3504.
23. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1108–19.
24. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy. *JAMA Oncol* 2019;5:e185896.
25. Stein A, Schwenke C, Folprecht G, Arnold D. Effect of application and intensity of bevacizumab-based maintenance after induction chemotherapy with bevacizumab for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:e29–39.
26. Stintzing S. FIRE-4.5-Studie. *Forum Fam Plan West Hemisph* 2017;32:54–6.
27. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:194.
28. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8:346ra92.
29. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study. *J Clin Oncol* 2019;37:1460–9.



Leitliniengerechte Therapie des kolorektalen Karzinoms

Fragen zum Thema

1. Die Therapie des Kolorektalkarzinoms ist stadienabhängig. Welche Aussage trifft *nicht* auf Kolonkarzinome im UICC-Stadium I zu?

- A. Die Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium I unterscheidet sich maßgeblich von der Therapie eines UICC-I-Rektumkarzinoms
- B. Bei frühen Low-Risk-pT1-Karzinomen kann auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden. Voraussetzung ist, dass die Entfernung des Tumors im Rahmen der Polypektomie im Gesunden erfolgte
- C. Es sollte primär chirurgisch behandelt werden
- D. Nach R0-Resektion ist eine adjuvante Chemotherapie nicht indiziert

2. Chemotherapie beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium II. Was ist falsch?

- A. Liegen keine Risikofaktoren vor, kann die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie abhängig vom Wunsch des Patienten erfolgen
- B. Eine Chemotherapie sollte erfolgen, wenn ein T4-Stadium vorliegt
- C. Nach R0-Resektion sollte eine adjuvante Chemotherapie erfolgen, da der Zusatznutzen die Risiken deutlich überwiegt
- D. Bei Vorliegen von Mikrosatelliteninstabilität sollte keine adjuvante Chemotherapie erfolgen

3. Kolonkarzinom im UICC-Stadium III. Welche Aussage ist falsch?

- A. Die adjuvante Chemotherapie sollte innerhalb von sechs bis acht Wochen postoperativ eingeleitet werden und abhängig vom Rezidivrisiko drei bzw. sechs Monate betragen
- B. Für eine adjuvante Chemotherapie haben sich 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin sowie Capecitabin + Oxaliplatin etabliert
- C. Einen wichtigen Stellenwert haben inzwischen auch Irinotecan und die VEGF- und EGFR-Inhibitoren
- D. Bei Patienten > 70 Jahren ist eine orale Monotherapie mit Fluoropyrimidinen einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorzuziehen

4. UICC-Stadium IV bei gutem Allgemeinzustand. Welche Aussage ist *nicht* korrekt?

- A. Primäres Therapieziel ist eine maximale Tumorreduktion
- B. R0-resektable Lungen- oder Lebermetastasen können chirurgisch entfernt werden
- C. FOLFOXIRI (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan) ist Patienten mit hohem Therapiedruck in gutem Allgemeinzustand vorbehalten
- D. Unabhängig von der Resektabilität der Metastasen ist eine systemische Fluoropyrimidin-basierte Zweifach- oder Dreifach-Chemotherapie angezeigt

5. Abhängig vom molekularpathologischen Status des Tumors wird im Stadium IV die Chemotherapie durch zielgerichtete Therapien ergänzt. Welche Aussage ist falsch?

- A. Vor Einleiten einer anti-EGFR-Therapie muss obligat eine RAS-Mutation ausgeschlossen werden
- B. In der Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms sollten Cetuximab oder Panitumumab und Bevacizumab für ein optimales Ansprechen kombiniert werden
- C. Bei Vorliegen von RAS-Wildtyp und linksseitigem Tumor kann die Chemotherapie um eine anti-EGFR-Therapie erweitert werden
- D. Bei Vorliegen von RAS-Wildtyp und rechtsseitigem Tumor kann die Chemotherapie um VEGF-Signalweg-Inhibitoren ergänzt werden

6. BRAF-Mutationen beim Kolorektalkarzinom. Was stimmt?

- A. Die meisten BRAF-Mutationen sind V600E-Punktmutationen
- B. Die BRAF-Mutation geht mit einer guten Prognose einher
- C. BRAF-Mutationen gehen meist mit Mutationen im RAS-Gen einher
- D. Aktivierende Mutationen im BRAF-Gen finden sich bei weniger als 1,0 % der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom

7. UICC-Stadium IV bei reduziertem Allgemeinzustand. Welche Aussage ist nicht korrekt?

- A. Eine intensive Kombinationschemotherapie ist in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Ansprechen und Therapiemotivation im Verlauf zu reevaluierten
- B. In der Erstlinientherapie wird Fluoropyrimidin oder eine dosisreduzierte Chemo-Doublette, jeweils in Kombination mit Bevacizumab, empfohlen
- C. Ist ein Patient keiner Tumor-spezifischen Therapieoption zugänglich, wird im Rahmen eines „best supportive care“ behandelt
- D. Eine Monotherapie mit einem anti-EGFR-Antikörper ist auch bei linksseitigen Tumoren mit RAS-Wildtyp keine Therapieoption

8. Spätere Therapielinien beim metastasierten Kolorektalkarzinom. Welche Aussage ist falsch?

- A. VEGF- und EGFR-Inhibitoren spielen in späteren Therapielinien keine Rolle mehr
- B. Für therapierefraktäre Patienten ist Trifluridin/Tipiracil zugelassen
- C. Bei Nachweis einer HER2-neu-Überexpression kann eine aktuell nicht zugelassene Kombinationsbehandlung mit Trastuzumab/Lapatinib erwogen werden
- D. Bei Vorliegen von Mikrosatelliteninstabilität kann auf Antrag bei den Krankenkassen nach Versagen der zugelassenen Therapien eine Therapie mit Pembrolizumab beantragt werden

9. Besonderheiten der Therapie des Rektumkarzinoms. Welche Aussage ist falsch?

- A. Die Behandlung von Tumoren des oberen Drittels ohne Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv richtet sich nach den Empfehlungen für Kolonkarzinome
- B. Bei Rektumkarzinomen im UICC-Stadium II und III im mittleren und unteren Drittel kann eine neoadjuvante Therapie die Lokalrezidivrate erheblich senken. Die neoadjuvante Therapie kann als Kurzzeitbestrahlung oder fraktionierte Radiochemotherapie mit 5-FU oder Capecitabin erfolgen
- C. Zwischen einer Radiochemotherapie und einer chirurgischen Resektion sollten mindestens 12 Wochen liegen
- D. Stellenwert und Modalitäten einer postoperativen Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Resektion bei Patienten im Stadium II/III werden derzeit diskutiert

10. Welche Aussage ist falsch?

- A. CDX2(Caudal type homeobox transcription factor 2)-positive Tumore verschlechtern die Prognose
- B. Der Nachweis zirkulierender Tumor-DNA scheint das Auftreten von Rezidiven vorhersagen zu können
- C. Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel kann die Toxizität von 5-FU erheblich steigern
- D. Ein UDP-Glucuronosyltransferase-Mangel geht mit einer deutlich erhöhten Toxizität von Irinotecan einher



Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen?
Die Fragen können Sie online bis zum 15. November 2020 beantworten unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 12/2020

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2019/437; 1.1.2020–15.1.2021) für Apotheker anerkannt (und kann damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt werden). Bei Bestehen erhalten Sie einen Fortbildungspunkt. Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.

