

Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für T. Liersch

Ein Service von Springer Medizin

Onkologe 2010 · 16:779–788 · DOI 10.1007/s00761-010-1866-y

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

T. Liersch · J. Gaedcke · M. Grade · T. Sprenger · L. Conradi · H. Becker · B.M. Ghadimi

Molekulare Marker zur Responseprädiktion beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Kommt die Individualisierung der Therapie?

Molekulare Marker zur Responseprädiktion beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Kommt die Individualisierung der Therapie?

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse multizentrischer Studien und nach Empfehlungen internationaler Expertenpanels bedarf es dringend validierter responseprädiktiver genetischer und molekularer Biomarker zur Durchführung einer effizienten, auf das individuelle Rezidivrisiko abgestimmten Behandlung des Rektumkarzinoms. Zukünftig werden sowohl die aus der prätherapeutischen Tumorbiopsie ermittelten genetischen/molekularen prädiktiven Responseparameter als auch die nach Rektumresektion verifizierten klinikopathologischen Responseparameter Grundlage für eine individualisierte multimodale Therapie sein.

Klinischer Hintergrund und Problematik

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (cUICC-Stadien II/III) werden nach den aktuellen S3-Leitlinien einer präoperativen (*neoadjuvanten*) 5-FU-basierten Langzeit-Radio-Chemotherapie (RCTx) zugeführt [75]. In den letzten 10 Jahren hat die neoadjuvante RCTx (50,4 Gy mit 5-FU als Radiosensitizer) mit nachfolgender qualitätsoptimierter Chirurgie (totale mesorektale Exzision, TME) und anschließender histopathologischer Resektatbeurteilung nach TNM/UICC- und MERCURY-Kriterien zu einer Reduktion der Lokalrezidivrate, einer besseren Kontrolle der therapiebegleitenden Toxizität und einer erhöhten Rate an sphinktererhaltenden Operatio-

nen gegenüber der postoperativen RCTx geführt [72]. Unbeeinflusst blieb allerdings das 5-Jahres-Gesamtüberleben bedingt durch das Auftreten fernmetastatischer Rezidive. Patienten mit cUICC-II-/III-Rektumkarzinomen zeigten ein sehr heterogenes Ansprechen (Response) auf die neoadjuvante RCTx. Die Tumorresponse reichte von der kompletten Remission mit exzellenter Langzeitprognose bis zur weitgehenden Therapieresistenz mit einem frühzeitigen Auftreten von Fernmetastasen.

Subgruppenanalysen der CAO/ARO/AIO-94-Studie [66] sowie Ergebnisse nachfolgender Phase-II-Studien der German Rectal Cancer Study Group (GRCSG), z. B. die monozentrische CAPOX-RT-Phase-I/II- [64], die multizentrische CAPOX-II-Phase-II- [65] und die multizentrische CETCAPOX-RT-Phase-II-Studie [63, 89], verdeutlichten die Notwendigkeit einer zukünftigen Individualisierung der multimodalen Therapie beim Rektumkarzinom der cUICC-Stadien II und III:

1. Bisher profitierten von der präoperativen 5-FU-basierten RCTx vor allem jene 8–10% der Patienten, bei denen eine histologisch gesicherte komplette Tumoremision (pCR) erreicht werden konnte. Bei diesen Patienten lag das tumorfreie 5-Jahres-Überleben bei 86% [66, 72].

2. Eine Intensivierung der neoadjuvanten Therapie, wie z. B. durch die Hinzunahme von *Oxaliplatin*, zeigte eine Steigerung der pCR auf 16–19% und eine verbesserte lokoregionale Tumorregression [64, 65]. Diese Ergebnisse gaben An-

lass zur Initiierung der CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Multicenterstudie (Rekrutierungsziel 1200 Patienten) unter der Vorstellung, dass durch eine Steigerung der pCR-Rate (als früher Surrogatendpunkt) auch das Langzeitüberleben verbessert werden kann. Das Rekrutierungsziel dieser Studie ist nach nur 3,5 Jahren bereits erreicht worden. Mit ersten publizierten Ergebnissen kann allerdings erst ab Herbst 2011 gerechnet werden. Aus den bisherigen Phase-II-Studien der GRCSG ist bekannt, dass die Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin zu einer erhöhten Rate an Akuttoxizitäten führen kann. Daten zur chronischen Toxizität fehlen bisher.

3. Eine weitere Therapieintensivierung durch die Kombination von 5-FU plus Oxaliplatin plus *Cetuximab* konkordant zur präoperativen Langzeitradiotherapie führte zu einer enttäuschenden pCR-Rate von 9% [63]. Somit zeigte die Erweiterung der neoadjuvanten RCTx um eine „biologische“ Substanz, wie dem chimären monoklonalen Antikörper *Cetuximab* gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), außer einer erhöhten Akuttoxizität an der Haut bislang keinerlei Vorteil gegenüber einer 5-FU-Monotherapie (pCR 8–10%) und war dem Regime 5-FU plus Oxaliplatin (pCR 16%) signifikant unterlegen [40, 89].

4. Derartige Ergebnisse machen deutlich, dass detaillierte Kenntnisse über den Applikationsmodus, den Wirkmechanismus, die Interaktion mit anderen molekularen Pathways und Einflussfaktoren, wie der KRAS-Status, von größter Bedeutung sind [28].

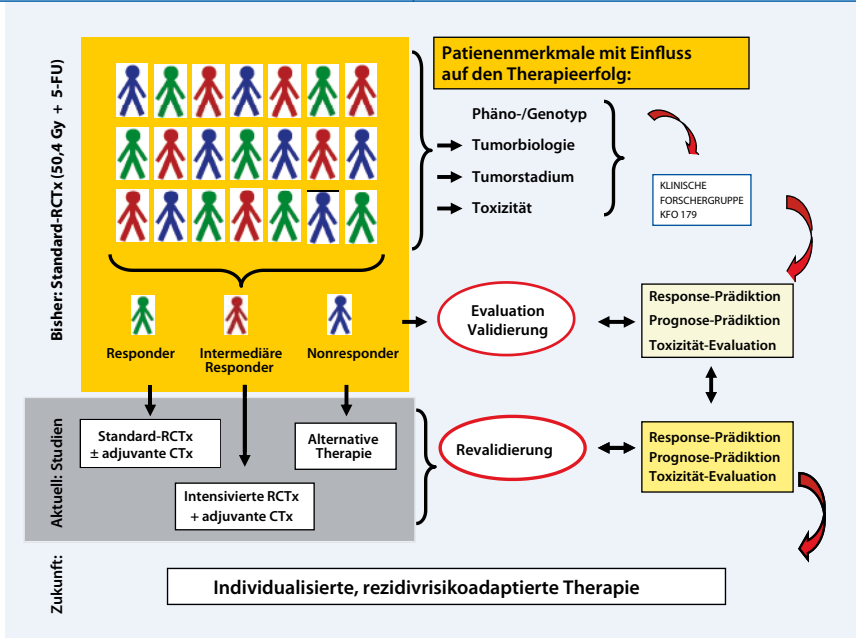


Abb. 1 ▲ Stand der multimodalen Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (cUICC-II-/III-Stadium). Unabhängig von patientenspezifischen Merkmalen, die Einfluss auf den Therapieerfolg haben, werden bisher alle Patienten auf der Grundlage multizentrischer Studien derselben multimodalen Therapie, z. B. der Radio-Chemo-Therapie (RCTx) mit 5-FU-Monotherapie, zugeführt. Eine Individualisierung der Therapie findet bisher nicht statt. Durch den translationalen Ansatz klinischer Forschergruppen, wie der DFG-geförderten KFO 179 (<http://www.kfo179.de>, „Biological basis of individual tumor response in patients with rectal cancer“) mit Entwicklung von Response-/Prognose- und Toxizitätsscores werden neue Wege zur risikoadaptierten Therapie beschritten. Unter Studienbedingungen erfolgt aktuell eine Revalidierung der postulierten prädiktiven Parameter, um später tatsächlich den Weg einer individualisierten Behandlung beim cUICC-II-/III-Rektumkarzinom zu ermöglichen

5. Diejenigen Patienten, bei denen nach erfolgter neoadjuvanter RCTx mesorektale Lymphknotenmetastasen persistierten und somit keine Lymphknoten-clearance durch die Vorbehandlung induziert werden konnte, wiesen ein signifikant erhöhtes Risiko für Fernmetastasen auf [46, 78].

6. Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie (CTx) nach vorausgegangener präoperativer RCTx ist bisher ungeklärt [9]. Zum einen zeigte sich bereits in den großen Phase-III-Multicenterstudien in den Therapiearmen mit postoperativer 5-FU-Monotherapie (CAO/ARO/AIO-94-, EORTC-22921-, FFC-9203-Studie [7, 14, 15, 24, 72]), dass nach neoadjuvanter RCTx 20–25% der Patienten überhaupt keine adjuvante Systemtherapie erhielten. Diejenigen Patienten, bei denen die adjuvante CTx begonnen wurde, komplettierten diese nur zu 60%. Ähnliches zeigte sich in der o. g. Phase-II-Multicenterstudie CAPOX-II: Bei nur 60% der 103 Patienten wurden nach präoperativer RCTx (5-FU plus Oxaliplatin) und Rektumresektion die postoperativ geplanten 4 Zy-

klen Capecitabin plus Oxaliplatin (einschließlich notwendiger Dosisreduktionen) durchgeführt. Allein 27% der Patienten erhielten gar keine adjuvante Therapie! Ursächlich dafür waren prothierierte postoperative Komplikationen und die individuelle Ablehnung einer weiteren Systemtherapie bei Nachweis einer pCR oder eines Downstaging des initial nodalpositiven Rektumkarzinoms (cUICC-III-Stadium) in ein prognostisch günstiges ypUICC-I-/II-Stadium [65].

Aktuell weist eine systematische Übersicht randomisierter Studien [9] darauf hin, dass aus den bisherigen Studien für die adjuvante 5-FU-basierte Chemotherapie nach präoperativer RCTx kein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten ableitbar ist. In Subgruppenanalysen zeigte sich sogar, dass Patienten mit einem RCTx-induzierten Downstaging zu ypUICC-o/I-Stadien (ypT₀₋₂ No-Rektumkarzinome) mit den etablierten adjuvanten Therapieregimen übertherapiert wurden.

Die adjuvante CTx nach präoperativer RCTx wird kontrovers diskutiert

Diese Aussagen stehen im krassem Widerspruch zu den National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Diese Leitlinien fordern bei allen neoadjuvant behandelten Rektumkarzinompatienten – unabhängig vom endgültigen histologischen Befund nach onkologischer Resektion – eine adjuvante CTx [60]. Die European Society for Medical Oncology empfiehlt ebenfalls in Analogie zum Kolonkarzinom im UICC-III-Stadium (und im High-risk-UICC-II-Stadium) eine adjuvante Therapie, auch wenn die Effektivität dieser Behandlung bisher nicht eindeutig gesichert werden konnte [27]. Demgegenüber bestätigten die Experten der European Rectal Cancer Conference, dass es gegenwärtig keine ausreichende Evidenz für eine adjuvante CTx beim neoadjuvant mit RCTx behandelten Rektumkarzinom gibt [85].

7. Bisher ist eine auf das individuelle Rezidivrisiko adaptierte adjuvante Therapie *nicht* Gegenstand laufender Therapiestudien. Gleichwohl muss aus klinischer Sicht dringend die Frage geklärt werden, ob sich die Indikation für eine der neoadjuvanten RCTx folgenden, postoperativen CTx aus dem prätherapeutischen Staging (cUICC-Stadium) oder aus dem endgültigen chirurgisch-pathologischen Befund (ypUICC-Stadium) unter Berücksichtigung der chirurgischen Ergebnisqualität (TME-Qualität, Ro-Resektionsstatus, zirkumferenzieller Resektionsrand) ergibt. Verschiedene Arbeitsgruppen weisen darauf hin, dass die postoperative ypTNM/UICC-Beurteilung wesentlich genauere Aussagen zur weiteren Prognose des Patienten liefern kann als das prätherapeutische Staging [10, 11, 12, 22, 58, 78].

Zusammengefasst müssen zur „Individualisierung der Therapie des cUICC-II-/III-Rektumkarzinoms“ sowohl die *neoadjuvanten* als auch die *adjuvanten* Anteile der bisherigen multimodalen Therapieregime in ihrer onkologischen Effizienz und therapieassoziierten Toxizität überprüft werden. Um zukünftig rezidivrisikoadaptierte Therapien verantworten zu können, bedarf es der zeitnahen Validierung genetischer und molekularer Bio-

marker aus der prätherapeutischen Tumorbioptie und der direkten postoperativen Revalidierung dieser Marker unter Einschluss klinikopathologischer Parameter aus dem residuellen Tumor.

Die klinische Konsequenz aus der prätherapeutischen Identifikation von Patienten mit unterschiedlichem Rezidivrisiko wird dazu führen, dass zukünftig Patientengruppen mit Tumoren, die gut auf die Therapie ansprechen, allein mit einer Standard-RCTx (RT plus 5-FU-Monotherapie) behandelt werden. Nicht und schlecht ansprechende Rektumkarzinome sollten einer intensivierten RCTx (z. B. RT plus 5-FU plus Oxaliplatin) oder alternativen Behandlungswegen [21] zugeführt werden (■ **Abb. 1**). Gegenwärtig werden solche rezidivrisikoadaptierten Strategien in die Studienprotokolle der GRCSG aufgenommen, allerdings sind die Studien derzeit noch nicht aktiv.

■ **Entscheidend für den Erfolg innovativer Therapiestratifikationen ist die Auswahl der unter Studienbedingungen zu prüfenden Endpunkte.**

Prognoserelevante Endpunkte sind zum einen Parameter der frühen lokoregionale Tumorantwort [z. B. Ro-Resektion der TME, tumorfreier zirkumferenzieller Resektionsrand >1 mm (CRM-negativ), T-Level-Downsizing, UICC-Downstaging, komplette Tumorregression/-remission sowie eine RCTx-induzierte Lymphknoten Clearance (negativer ypN-Status)] und zum anderen das tumorspezifische krankheitsfreie Überleben (DFS), das Gesamtüberleben (OS) und die Lebensqualität der Patienten unter Berücksichtigung der therapieassoziierten Akut- und Spättoxizität. Die prätherapeutische Identifikation von Patienten mit unterschied-

lichem Therapieansprechen und Tumorrezidivrisiko ist bereits in den Fokus der Forschung gerückt.

Im Folgenden werden Ergebnisse einiger molekularbiologischer Verfahren vorgestellt.

Genexpressionsanalysen

Die ersten Ansätze zur klinischen Realisierung einer individualisierten onkologischen Therapie stammen aus Zellkulturuntersuchungen. In-vitro-Untersuchungen an unterschiedlichsten Karzinomzelllinien unter Exposition diverser zytotoxischer Substanzen ermöglichten die Identifikation von Genexpressionsprofilen. Unter Nutzung von Oligonukleotid-Microarrays konnten mithilfe dieser Genexpressionsprofile Algorithmen zur Klassifikation einer zelllinienspezifischen Chemosensitivität entwickelt werden [55,

Hier steht eine Anzeige.



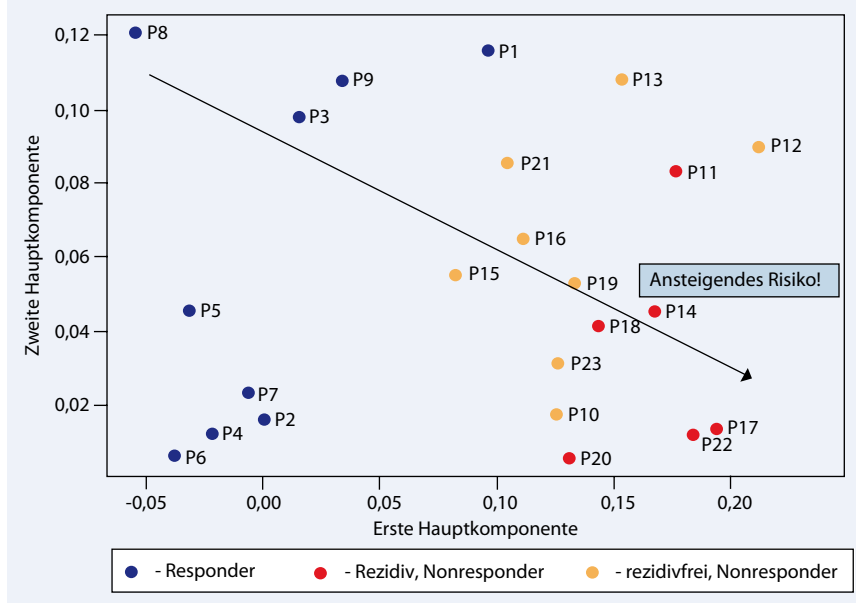


Abb. 2 ▲ Hauptkomponentenplot zwischen Respondern (n=9) und Nonrespondern (n=14). Die 54 unterschiedlich exprimierte Gene wurden per cDNA-Arrays identifiziert. Bei den Respondern (n=9) mit einem RCTx-induzierten T-Level-Downsizing trat kein Tumorrezidiv auf (blau). Von den Nonrespondern (n=14) erlitten 6 Patienten (P11, P14, P17, P18, P20 und P22) ein Rezidiv (rot). Im Nachbeobachtungszeitraum von 59 Monaten (Median) blieben die anderen 8 Nonresponder (P10, P12, P13, P15, P16, P19, P21 und P23) bisher rezidivfrei (gelb). Pfeil Risikogradient von Response und Rezidivfreiheit zu Nonresponse und Rezidiv [18]

70, 74, 80]. In weiteren Untersuchungen wurden aus den Genexpressionsanalysen prädiktive „classifier“ entwickelt, die eine Vorhersage der In-vitro-Empfindlichkeit von Zelllinien gegenüber bereits klinisch genutzten Chemotherapeutika bzw. gegenüber einer Strahlentherapie ermöglichen [52, 84]. Trotz dieser wegweisenden Ergebnisse werden In-vitro-Untersuchungen aus klinischer Sicht häufig als ein inadäquates Modell für humane Malignomkrankungen angesehen. Demgegenüber zeigte sich aktuell, dass das In-vitro-Ansprechen bestimmter Zelllinien auf Chemotherapeutika mit dem klinischen In-vivo-Ansprechen auf diese Substanzen durchaus korreliert [6, 57]. Zudem konnte auch das In-vivo-Ansprechen von Karzinomzellen auf *Chemotherapeutikakombinationen* vorausgesagt werden, obwohl die In-vitro-Experimente jeweils mit der zytotoxischen Einzelsubstanz durchgeführt worden waren [57].

— Analog zum Zellkulturmodell wurden in den letzten Jahren zunehmend auch prädiktive Genexpressionsprofile für humane Karzinome identifiziert.

Dies gilt vor allem für das Mammakarzinom und das Rektumkarzinom.

Für das Mammakarzinom wurden mittlerweile zahlreiche Gensignaturen gefunden, die mit Testgenauigkeiten zwischen 78% und 88% eine Vorhersage des Ansprechens auf eine neoadjuvante (Poly-)Chemotherapie ermöglichen [2, 13, 26, 36, 82]. Dennoch bleibt kritisch anzumerken, dass die bisherigen Studien in der Anzahl der Patienten, im Anteil fortgeschrittener Tumorstadien und in den jeweils applizierten zytostatischen Systemtherapien äußerst heterogen waren. Allgemein gültige – oder gar evidenzbasierte – Therapieempfehlungen lassen sich aus diesen Untersuchungen bisher noch nicht ableiten.

Für das Rektumkarzinom konnte in einer Pilotstudie der eigenen Arbeitsgruppe anhand von Genexpressionsanalysen aus prätherapeutisch gewonnenen Tumorbiopsaten von cUICC-II-/III-Rektumkarzinomen (ein Subkollektiv der CAO/ARO/AIO-94-Studie) gezeigt werden, dass eine Tumorresponse auf die präoperative RCTx per Gensignatur (54-Gen-Set) vorausgesagt werden kann. Die Testgenauigkeit lag mit 83% in einem – auch aus klinischer Sicht – akzeptablen Bereich [25].

Andere Arbeitsgruppen zeigten in ähnlich konzipierten Studien zur Prädiktion von Tumorresponse vor kombinierter RCTx Testgenauigkeiten von 81% [62] bis 84% [41].

In einer Follow-up-Studie unseres Patientenkollektivs (n=30 Patienten) wurde der prädiktiv-prognostische Wert des bereits genannten 54-Gen-Sets anhand des DFS und OS überprüft [45]. Innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 59 Monaten (Median) korrelierte das Tumoransprechen auf die präoperative RCTx signifikant mit einem verbesserten DFS. Das OS blieb jedoch unbeeinflusst. Im genannten Nachbeobachtungszeitraum wurden bei 8 der 30 Patienten (27%) Tumorrezidive diagnostiziert. Von diesen 8 Patienten gehörten 7 Patienten (87%) zur initial als Nonresponder klassifizierten Gruppe und 1 Patient (12%) zur Respondergruppe. Mithilfe einer „Class-comparison-Analyse“ (n=23 Patienten) wurden schließlich 20 Gene identifiziert, die bei rezidivfreien und bei von einem Tumorrezidiv betroffenen Patienten unterschiedlich exprimiert waren. Interessanterweise gab es in diesem „20-Gen-Rezidiv-Signatur-Set“ allein 7 Gene, die auch in dem bereits etablierten „54-Gen-Response-Signatur-Set“ vorhanden waren (■ **Abb. 2**). Von diesen 7 Genen ist unter dem Aspekt einer möglichen Therapieresistenz das *PAK1* hervorzuheben.

➤ Hinsichtlich einer Therapieresistenz scheint das *PAK1*-Gen relevant zu sein

Das *PAK1*-Gen ist auch als p21-Cdc42/Rac1-aktivierte Kinase 1 bekannt und gilt als Target für die kleinen GTP-bindenden Proteine Cdc42 und Rac. Außerdem wird *PAK1* als Regulator der Zellmotilität, der Zelldifferenzierung und -proliferation sowie in der nukleären Signalkaskade angesehen.

Beim Mammakarzinom aktiviert *PAK1* z. B. den Östrogenrezeptor. Neueste Untersuchungen beim Mammakarzinom lassen sogar vermuten, dass die Amplifikation von *PAK1* sowohl einen Prädiktor für ein frühzeitiges Rezidiv als auch eine Resistenz gegen eine antihormonelle Therapie (z. B. Tamoxifen) darstellt [8, 59].

Genprofiling in Studien – tatsächlich schon Realität?

In den letzten 10 Jahren wurde in den Niederlanden begonnen, das Genprofiling in die klinische Therapieentscheidung beim Mammakarzinom der Frau einzubinden. Nach der interdisziplinären Festlegung auf ein 70-Gen-Set zur prognostischen Einschätzung von nodalnegativen Mammakarzinompatientinnen erfolgte die Einteilung in eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisiko-Patientengruppe [86, 87]. Inzwischen ist dieses 70-Gen-Set auch in die MINDACT-EORTC-Studie aufgenommen worden, in der auf der Basis des Genprofilings Entscheidungen für bzw. gegen eine Chemotherapie getroffen werden (MINDACT; EORTC Protocol 10041 – BIG 3-04).

Im Weiteren wurde in Mammakarzinomstudien der Wert des Genprofilings zur Prädiktion einer durch neoadjuvante CTx-Applikation induzierten, histopathomorphologisch determinierbaren Tumorregression ermittelt. In diesen Studien wurden zum einen unterschiedliche neoadjuvante Chemotherapieregime eingesetzt, wie z. B. eine präoperative CTx mit Docetaxel-Monotherapie [13] oder gar Zytostatikakombinationen wie Paclitaxel plus 5-FU plus Docetaxel plus Cyclophosphamid [2] sowie Doxorubicin plus Cyclophosphamid (AC)/Doxorubicin plus Docetaxel (AD) [33]. Chang et al. [13] berichteten von einer Korrelation zwischen der Expression von 92 Genen und der Response auf die neoadjuvante CTx (n=24). Ayers et al. [2] etablierten ein Set von 74 Genen zur Responseprädiktion beim Mammakarzinom (n=24), das bei 18 Patienten validiert wurde. Demgegenüber konnten Hannemann et al. [33] bei 48 neoadjuvant behandelten Mammakarzinompatientinnen *kein* Responder-Genprofil identifizieren. Interessanterweise wurden in allen Untersuchungen unterschiedlichste Responsedefinitionen benutzt, die von „<25% residueller Karzinomzellen“ [13] über eine „histologisch nahezu komplette Remission“ [33] bis zur „kompletten Remission“ reichten [2].

Aus unserer Sicht erklären sich die derzeit noch erheblichen Diskrepanzen in der Prädiktion einer Therapieresponse aus den heterogenen Studiendesigns/-po-

Onkologe 2010 · 16:779–788 DOI 10.1007/s00761-010-1866-y
© Springer-Verlag 2010

T. Liersch · J. Gaedcke · M. Grade · T. Sprenger · L. Conradi · H. Becker · B.M. Ghadimi Molekulare Marker zur Responseprädiktion beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Kommt die Individualisierung der Therapie?

Zusammenfassung

Aufgrund der Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie wird die 5-FU-basierte Langzeit-Radio-Chemo-Therapie (RCTx) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (UICC-II-/III-Stadium) des unteren und mittleren Rektumdrittels (0–12 cm ab Anokutanlinie) empfohlen. Allerdings ist das Ansprechen des Tumors auf die RCTx sehr heterogen und reicht von der kompletten Remission bis zur Therapieresistenz. Unter der klinischen Forderung, eine an das „individuelle“ Rezidivrisiko angepasste multimodale Therapiestrategie zu entwickeln, sind in den vergangenen Jahren Fortschritte in der genomischen und proteomischen Analyse von zellulären Signaltransduktionswegen erzielt worden. Im Vergleich zu den postoperativ bestimmten klinikopathologischen Parametern für ein lokoregionales Ansprechen des Tumors auf die RCTx zeigte sich, dass ein so komplexer Phänotyp wie „Tumorresponse“ nicht vom Expressi-

onslevel eines einzelnen oder mehrerer Gene und Proteine abhängt. Methoden wie die Microarray-Technologie eröffneten in den letzten Jahren die Möglichkeit, durch simultane Bestimmung der Expressionslevel von Zehntausenden von Genen die Komplexität genetischer Signaltransduktionswege und ihre Vernetzung zu entschlüsseln. Unter Einsatz dieser Technologien lässt sich zukünftig unter studiengebundener Revalidierung der Responseparameter die angestrebte personalisierte genomische Medizin verwirklichen, in der Patienten auf der Basis der individuellen Tumorbiologie und des genetischen Profils onkologisch „maßgeschneidert“ behandelt werden.

Schlüsselwörter

Radio-Chemo-Therapie · Tumorresponse · Microarray-Technologie · Tumorbiologie · Genetisches Profil

Molecular markers for response prediction in locally advanced rectal cancer. Is individualized therapy coming?

Abstract

Based on the results of the CAO/ARO/AIO-94 trial of the German Rectal Cancer Study Group preoperative 5-FU-based radiochemotherapy (RCTx) is recommended as the standard treatment of locally advanced rectal cancers (UICC stages II and III) of the middle and lower third of the rectum (0–12 cm above the anocutaneous margin). Unfortunately, tumor response to neoadjuvant RCTx is very heterogeneous ranging from complete pathological response (pCR) to total resistance. To fulfill the clinical requirement of an individualized and risk-adapted multimodal treatment, progress has been made in genomic and proteomic analyses of cellular signaling pathways. Compared with postoperatively determined clinicopathological parameters of local response, complex phenotypes, such as tumor responsiveness to RCTx do not de-

pend on the expression levels of just one or a few genes and proteins. Therefore, methods which allow comprehensive interrogation of genetic pathways and networks hold great promise in delivering tumor-specific signatures, because expression levels of tens of thousands of genes can be monitored simultaneously. During the past few years microarray technology has emerged as the key tool in addressing pertinent clinical questions, the answers to which are critical for the realization of personalized genomic medicine, in which patients will be treated based on the biology of the tumor and the genetic profile.

Keywords

Radiochemotherapy · Tumor response · Microarray technology · Tumor biology · Genetic profile

pulationen, aus methoden- bzw. untersucherabhängigen Unterschieden in der Beurteilung der induzierten Tumorregression und in den Genprofiling-Analysen [76, 77].

— **Trotz aller Einschränkungen sind die bisherigen Ergebnisse beim Mammakarzinom richtungweisend.**

Für eine Übertragung auf das lokal fortgeschrittene Rektumkarzinom gilt allerdings, dass – wie beim Mammakarzinom – alle interessanten genetischen/molekularbiologischen Response- bzw. Prognoseparameter vor einer Implementierung in die Klinik der umfassenden Validierung in unabhängigen Patientenkollektiven innerhalb von prospektiv randomisierten, qualitätsgesicherten Multicenterstudien unterzogen werden müssen. Diesen Ansatz einer studiengebundenen Validierung genetischer/molekularer Response-/Prognosemarker verfolgt die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte interdisziplinäre Klinische Forschergruppe 179 in Göttingen (<http://www.kfo179.de>; Thema der KFO: „Biological basis of individual tumor response in patients with rectal cancer“; **Abb. 1**).

5-FU-Metabolismus

Seit über 20 Jahren ist 5-Fluoruracil (5-FU) das Basischemotherapeutikum in der kombinierten RCTx des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. Folglich konzentrierten sich viele Arbeitsgruppen auf die Analyse des 5-FU-Metabolismus, um prädiktive, prognostisch relevante Biomarker zu identifizieren. Der Fokus war dabei auf die Thymidilatsynthese (TS) gerichtet, die die Umwandlung von Desoxyuridinmonophosphat (dUMP) zu Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) katalysiert. Mit der alleinigen Möglichkeit zur De-novo-Synthese von Thymidin stellt die TS einen essenziellen Faktor für die DNA-Replikation und -Reparatur dar [49].

➤ **Thymidilatsynthese ist für die DNA-Replikation und -Reparatur essenziell**

Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen der TS-Expression und dem Ansprechen auf eine neoadjuvante RCTx (kürzlich zusammengefasst von Kuremsky et al. [43]). Okonkwo et al. ([56]; n=25 Patienten) und Saw et al. ([73]; n=35 Patienten) konnten an prätherapeutischen Rektumkarzinombiopsaten zeigen, dass eine niedrige Proteinexpression der TS mit einem guten Ansprechen auf die RCTx korreliert. Diese Ergebnisse ließen sich auch an einer Patientenkohorte aus der eigenen Klinik nachvollziehen. Alle 40 Patienten hatten eine neoadjuvante RCTx im Rahmen der CAO/ARO/AIO-94-Studie erhalten. In den Untersuchungen zeigte sich sowohl auf Genexpressions- als auch Proteinexpressionsniveau (immunhistochemisch nachgewiesen) ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erniedrigten TS-Expression und einer starken histopathomorphologischen Tumorregression nach RCTx [37, 38]. Während eines medianen Nachbeobachtungszeitraumes von 49 Monaten (Median) lag die Rezidivrate (kein isoliertes Lokalrezidiv) bei 28,2%. Das DFS ($p < 0,001$) und das OS ($p < 0,003$) waren bei den Patienten mit einem RCTx-induzierten UICC-Downstaging (n=22; Responder) signifikant besser gegenüber Patienten ohne Downstaging (n=18; Non-responder). Bei allen Patienten mit einem Rezidiv (n=11) wurden nach RCTx persistierende mesorektale Lymphknotenmetastasen festgestellt. Zudem wurde im residuellen Tumorgewebe dieser Patienten eine höhere TS-Expression im Vergleich zu den Nonrespondern (n=7) ohne Tumorrezidiv ($p = 0,035$; [46]) gefunden. Diese interessanten, aber sehr präliminären Beobachtungen werden derzeit in der KFO 179 an deutlich größeren Patientenkohorten (>150 Patienten) reevaluiert. Mithilfe dieser Untersuchungen wird die Hypothese überprüft, ob Patienten mit einem persistierend positiven Nodalstatus und einer erhöhten TS-Expression im residuellen Tumorgewebe (nach neoadjuvanter RCTx) tatsächlich eine derart ungünstige Prognose haben, die eine intensivierte adjuvante Therapie erforderlich machen könnte.

Konträre Ergebnisse zeigten Untersuchungen von Negri et al. [54] bei 19 Patienten mit einer *intensivierten* prä-

operativen RCTx (45 Gy plus 5-FU-Dauerinfusion plus Oxaliplatin): Es ergab sich eine Korrelation zwischen stärkerer TS-Färbeintensität (d. h. stärkere TS-Protein-Expression) und einer besseren Tumorregression nach RCTx. Bertolini et al. [5] wiederum fanden bei 56 Patienten keinen Zusammenhang zwischen einer TS-Protein-Expression und der RCT-induzierten Tumorregression, dem Downstaging sowie dem DFS und OS. Zusammenfassend lassen die vorliegenden Daten aufgrund heterogener Patientenkohorten, unterschiedlicher RCTx-Regime und Bewertungsmethoden der Tumorregression noch keine endgültige Beurteilung darüber zu, ob die Gen- und Proteinexpression bzw. der Genotyp der TS (mit Variationen im Gen bzw. in dessen Promotorregion) als prädiktive Biomarker geeignet sind. Dennoch bleibt die TS ein äußerst attraktives Target, das im Rahmen kontrollierter, 5-FU-basierter klinischer Studien weiterhin evaluiert werden muss.

Apoptosesignalwege

Ein anderes Protein, das sehr intensiv auf seine Relevanz als Prädiktor für die Response auf eine multimodale Therapie untersucht wurde, ist Survivin, der „baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5“ (BIRC5). Survivin ist das kleinste Mitglied der Apoptoseinhibitorfamilie. Es nimmt als bifunktionelles nukleäres Protein wichtige, die Zellhomöostase regulierende Funktionen in der Zellteilung, der Hemmung der Apoptose und der tumorassoziierten Angiogenese wahr [71]. Zudem ist Survivin eine Zielstruktur für die Sensibilisierung von Malignomzellen gegenüber ionisierenden Strahlen [1].

— **In Tumorzellen führt eine Überexpression von Survivin zur Resistenz gegenüber einer Radiatio.**

Diese Resistenz wird durch Hemmung der Caspase- und Apoptoseaktivität vermittelt [39]. Sowohl Untersuchungen an Tumorgewebe von Patienten aus der niederländischen TME-Rektumkarzinom-Studie (Kurzzeitradiatio mit 5-mal 5 Gy; n=98 Patienten) als auch aus der deutschen

CAO/ARO/AIO-94-Studie (50,4 Gy RCTx; n=54 Patienten) zeigten, dass eine hohe Survivinexpression mit einer schlechten lokoregionären Tumorkontrolle und einem reduzierten Gesamtüberleben einhergingen [42, 61]. Demgegenüber konnten Arbeitsgruppen aus Irland (n=36 Patienten; [53]) und der Türkei (n=37 Patienten; [81]) in ihren Patientenkohorten keine Korrelation zwischen einer Survivin-mRNA- und -Proteinexpression, der histopathomorphologisch nachgewiesenen Tumorregression und dem Gesamtüberleben feststellen. Aus unserer Sicht scheinen derartig diskrepante Beobachtungen aus den jeweiligen Survivindetektionsmethoden (unterschiedliche Scoringssysteme), aus der bekannten Interobservervariabilität bei immunhistochemischen Analyseverfahren und aus den heterogenen Patientenkohorten mit verschiedenen RCTx-Regimen (45 Gy plus 5-FU-Dauerinfusion) zu resultieren.

Ungeachtet dessen hängt nach neuesten Untersuchungen die antiapoptotische Aktivität von Survivin von seinem Kernexport in das Zytoplasma ab. Survivinmutanten, bei denen dieser intrazelluläre Shift nicht erfolgen kann, sind nicht in der Lage, Malignomzellen gegen eine strahleninduzierte Apoptose zu schützen [79]. Außerdem ist Survivin ein regulatives Protein des Zellzyklus. Seine Hemmung führt zu einem erhöhten G₂- und mitotischen Arrest [68]. Survivin scheint an der Regulation von DNA-Reparaturprozessen beteiligt zu sein und kann dadurch das Überleben von Malignomzellen nach erfolgter RCTx beeinflussen. Aktuelle In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen verdeutlichen, dass durch Survivin-Antisenseoligonukleotide die Strahlensensibilität sowohl in Zellkulturen als auch in murinen Xenograftmodellen gesteigert werden kann [67]. Zudem wurden bereits erste pharmakokine-

tische Untersuchungen mit „small molecule inhibitors“ gegen Survivin an Non-Hodgkin-Lymphomen und Prostatakarzinomen durchgeführt [83].

Zusammenfassend bedarf es jedoch noch erheblicher Anstrengungen, um die komplexen Interaktionen in den Apoptosesignalwegen jedes einzelnen Patienten zu verstehen und um tatsächlich zu einer „maßgeschneiderten“ Malignomtherapie zu gelangen [18]. Survivin bleibt weiterhin ein äußerst attraktives molekulares Ziel-Gen für die Therapie maligner Tumoren. Seine Rolle als prädiktiver Responsebiomarker und als Prognosefaktor nach erfolgter neoadjuvanter RCTx beim cUICC-II-/III-Rektumkarzinom bedarf weiterer Abklärung an großen Patientenkollektiven. Diesbezüglich werden die anstehenden Validierungsergebnisse der KFO 179 auf der Basis von Studienpopulationen der GRCSG mit Spannung erwartet.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Mutationsanalysen

Verschiedene Arbeitsgruppen haben bereits vergleichende Genexpressionsanalysen an kolorektalen Karzinomen, Vorläuferläsionen und normaler Mukosa durchgeführt und tumorstadienspezifische Gensignaturen mit prognostischer Relevanz beschrieben. Auf Transkriptomniveau konnte die komplexe Dysregulation von Signaltransduktionswegen aufgezeigt und eine Vielzahl an Genen identifiziert werden, die unterschiedliche Expressionsmuster in Tumor- und Normalgewebe haben [16, 30, 31]. Mittels RNA-Interferenz- (RNAi-)basierter Analysen zeigte sich für einige der Gene eine funktionelle Relevanz:

- **Durch Ausschalten dieser Gene kam es zur Reduktion der zellulären Viabilität [32].**

Mithilfe von CGH-Analysen („comparative genomic hybridisation“) an prätherapeutischen Biopsaten von Rektumkarzinomen im cUICC-Stadium II/III (n=42 Patienten) gelang der Nachweis chromosomaler Veränderungen (z. B. Zugewinne an Chromosomregion 7q32, entsprechend q36 und an Chromosomregion 7q11 mit q31 sowie Amplifikationen an Chromosomregion 20q11 durch q13), die signifikant mit einer Response auf die neoadjuvante RCTx vergesellschaftet waren. Ob derartige chromosomale Veränderungen tatsächlich zur Responseprädiktion geeignet sind, muss an größeren Patientenkohorten und mittels höher auflösender Verfahren (Array-CGH) überprüft werden [29].

Von besonderem Interesse ist der Signaltransduktionsweg der mitogen aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase), der wesentlich das Proliferationsverhalten von Zellen, deren Differenzierung und Apoptose beeinflusst. Der MAP-Kinase-Signalweg ist in >30% aller humanen Malignomerkkrankungen überaktiviert [35]. In den letzten 3 Jahren sind zwei wichtige Mitglieder der MAPK-Signalkaskade als zellulärer Proliferationssignalweg im Zusammenhang mit gegen EGFR zielgerichteten Therapien kolorektaler Karzinome in den Fokus der Mutationsanalysen gerückt: die Gene *KRAS* und *BRAF* [20]. In kolorektalen Karzinomen ist *KRAS* zu 35% und

BRAF zu 10% mutiert [88]. Folglich können in der Weiterentwicklung multimodaler Therapiestrategien unter Einsatz von Anti-EGFR-Biologicals, wie z. B. Cetuximab und Panitumumab, derartige Mutationen prognostisch bedeutsam sein.

In mehreren Studien [17, 40, 48, 71] zur Behandlungsoptimierung des fortgeschrittenen bzw. fernmetastasierten *Kolonkarzinoms* konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen einer *KRAS*-Mutation eine Anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab ohne positiven Effekt bleibt und sich sogar nachteilig auswirken kann. Demzufolge hat sich in kürzester Zeit die prätherapeutische Testung des Tumorgewebes auf *KRAS*-Mutationen im klinischen Alltag etabliert:

- **Mittlerweile ist die *KRAS*-Bestimmung Grundvoraussetzung zur Indikationsstellung für eine mit Cetuximab kombinierte Polychemotherapie.**

Ähnliche Ergebnisse wie beim Kolonkarzinom zeigten sich aktuell auch für den Einsatz des EGFR-Antagonisten Cetuximab im Rahmen der neoadjuvanten RCTx beim Rektumkarzinom. Bengala et al. [3] identifizierten ein *EGFR*-Gen-Kopie-Set als signifikanten Prädiktor für eine starke Tumorregression auf eine RCTx mit Cetuximab plus 5-FU ($p=0,0016$). Bei Patienten mit *KRAS*-Wildtyp und hohem *EGFR*-Gen-Kopie-Set wurde eine starke bis komplette Tumorregression in 58,8% der Fälle gegenüber 7,7% bei niedrigem *EGFR*-Gen-Kopie-Set gefunden ($p=0,0012$). Dennoch wird die prädiktive Bedeutung der *KRAS*-Mutation für ein Ansprechen auf eine neoadjuvante RCTx mit 5-FU oder mit Kombination aus 5-FU plus Oxaliplatin weiterhin kontrovers diskutiert.

Während Luna-Pérez et al. [51] das Vorliegen einer *KRAS*-Mutation aus dem residuellen Tumorgewebe nach RCTx aufgrund eines verlängerten DFS und OS als Indikator für ein Therapieansprechen sahen, konnten diese Ergebnisse von Zauber et al. [90] bei einer Kohorte von 53 Patienten nicht reproduziert werden. In ihren Untersuchungen an prätherapeutischen Tumorbiosaten waren *KRAS*-Mutationen auf den Codonen 12 und 13 nicht zur Re-

sponseprädiktion geeignet. Zu ähnlichen Ergebnissen kam unsere eigene Arbeitsgruppe. An der isolierten DNA aus prätherapeutisch gewonnenen Tumorbiosaten von 94 Patienten mit einem cUICC-II-/III-Rektumkarzinom wurden der *KRAS*-Status sowie Mutationen von *KRAS* (Exon 1–3) und *BRAF* (Exon 15) mit den klinikopathologischen Parametern Tumorregression, T-Level-Downsizing und UICC-Downstaging (nach erfolgter RCTx) korreliert. Bei 45 (48%) Patienten war *KRAS* mutiert; 64% der Mutationen waren in Codon 12, 22% in Codon 13 und 7% in Codon 61 sowie Codon 145 lokalisiert. Der Nachweis der *KRAS*-Mutationen korrelierte weder mit der Tumorresponse und dem Nodalstatus nach neoadjuvanter RCTx noch mit dem DFS und OS im bisherigen Nachbeobachtungszeitraum. Auch unter Separation der *KRAS*-Exon-1-Mutationen auf der Basis eines Aminosäureaustauschs ergab sich keine signifikante Korrelation ($p=0,052$). Interessanterweise schien jedoch die G12V-Mutation mit einer höheren Rate an RCTx-induzierter Tumorregression im Vergleich zu G13VD-Mutationen assoziiert zu sein ($p=0,012$). Neben dem Zusammenhang zwischen einer Response auf die RCTx und spezifischen *KRAS*-Gen-Mutationen ist der Einfluss von Mutationen in den Exonen 2 und 3 unklar. Bisher sind diese Exonmutationen unzureichend untersucht, obwohl ihnen eine erhebliche biologische Bedeutung zugeschrieben wird [50].

Neben der Tatsache, dass *KRAS*-Codon-12- und -13-Mutationen auf eine Resistenz gegen eine Anti-EGFR-Therapie bei kolorektaler Karzinomen hinweisen, wird auch die *BRAF*-V600E-Mutation mit einer Therapieresistenz in Verbindung gebracht [19]. Loupakis et al. [50] untersuchten bei 87 Patienten mit gegen Cetuximab plus Irinotecan resistenten kolorektalen Karzinomen den Einfluss von *KRAS*-Codon-61- und -146- sowie *BRAF*-V600E-Mutationen. Unter den 87 Patienten mit *KRAS*-Codon-12- und -13-Wildtyp wurden in 7 Fällen *KRAS*-Codon-61- und in 1 Fall -Codon-146-Mutationen nachgewiesen. Bei insgesamt 11 Patienten, deren Daten nicht auswertbar waren, zeigte keiner der mutierten Fälle eine Therapieansprechen gegenüber den 22 von 68 Wildtyppatienten

($p=0,096$). *KRAS*-Mutationen waren signifikant mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert, bei *BRAF*-Mutationen zeigte sich lediglich ein Trend zu einem kürzeren PFS. Patienten mit gemeinsamen *KRAS*- und *BRAF*-Mutationen hatten eine schlechte Response rate ($p=0,0005$) und ein schlechtes PFS ($p=0,006$) im Vergleich zu *KRAS*- und *BRAF*-Wildtyp-Patienten.

— **Beim Rektumkarzinom ist die Frequenz einer *BRAF*-V600E-Mutation äußerst gering und scheint keine Rolle zu spielen [23].**

Zusammenfassend gibt es zahlreiche präliminäre Hinweise auf die funktionellen Auswirkungen von *KRAS*-Mutationen beim cUICC-II-/III-Rektumkarzinom, die allesamt einer Überprüfung in wesentlich größeren Patientenkohorten (unter Studienbedingungen) bedürfen [4, 44, 61].

Inwieweit auch der Mutation des Gens der Phosphatidylinositol-3-Kinase (*PI3K*) eine Rolle in der Entwicklung einer Therapieresistenz zukommt, ist noch Gegenstand aktueller Untersuchungen. Für nicht neoadjuvant behandelte Karzinome konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Mutation in der katalytischen Untereinheit des *PI3K*-Gens mit einer höheren Rate an Lokalrezidiven korreliert [34]. Ob diese Ergebnisse sich auch bei Rektumkarzinomen nach neoadjuvanter RCTx bestätigt lassen oder der Nachweis entsprechender Mutationen eine Vorhersage des Therapieansprechens erlauben wird, ist bisher noch völlig ungeklärt.

Fazit für die Praxis

Die Identifizierung und Etablierung prädiktiver genetischer und molekularer Biomarker steht im Fokus der translationalen Forschung als Grundlage einer zukünftigen individualisierten multimodalen Tumortherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Neben Mutationsanalysen an Mitgliedern des MAPK-Signaltransduktionsweges (z. B. *KRAS*), Analysen von Enzymen des 5-FU-Metabolismus, Untersuchungen an Survivin als Apoptoseinhibitor und seine mögliche Blockade durch „small mole-

cules“ stehen insbesondere Genexpressionsanalysen auf der Basis der Array-technologie im Vordergrund. Die bisher detektierten Biomarker werden in ihrer möglichen Response- bzw. Prognoseprädiktion zurzeit im Rahmen prospektiv randomisierter Studien an großen Patientenkohorten validiert. Im aktuellen klinischen Alltag steht allerdings nach wie vor kein molekularer Marker zur Stratifizierung der neoadjuvanter RCTx zur Verfügung. Ebenso gibt es bisher keine validierten Biomarker zur rezidivrisikoadaptierten Stratifizierung der adjuvanter Therapie nach erfolgter neoadjuvanter RCTx.

Korrespondenzadresse

PD Dr. T. Liersch

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37083 Göttingen
tliersc@gwdg.de

Prof. Dr. B.M. Ghadimi

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40, 37083 Göttingen
mghadim@gwdg.de

Danksagung. Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (KFO 179) unterstützt.

Interessenkonflikt. Die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Altieri DC (2008) Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery. *Nat Rev Cancer* 8:61–70
- Ayers M, Symmans WF, Stec J et al (2004) Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 22:2284–2293
- Bengala C, Bettelli S, Bertolini F et al (2009) Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 20:469–474
- Bertagnolli M (2009) The forest and the trees: pathways and proteins as colorectal cancer biomarkers. *J Clin Oncol* 27:5866–5867 (Editorial)
- Bertolini F, Bengala C, Losi L et al (2007) Prognostic and predictive value of baseline and posttreatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1455–1461
- Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M et al (2007) Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol* 8:1071–1078

- Bosset JF, Collette L, Calais G et al (2006) Chemoradiotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114–1123
- Bostner J, Ahnstrom WM, Fornander T et al (2007) Amplification of CCND1 and PAK1 as predictors of recurrence and tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer. *Oncogene* 26:6997–7005
- Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M (2010) Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomized trials. *Ann Oncol* (Epub ahead of print)
- Bujko K, Michalski W, Kepka L et al (2007) Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: an analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:369–377
- Capirci C, Valentini V, Cionini L et al (2008) Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 56 ypCR patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 72:99–107
- Chan AK, Wong A, Jenken D et al (2005) Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:665–677
- Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A et al (2003) Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 362:362–369
- Collette L, Bosset JF (2007) Adjuvant chemotherapy following neoadjuvant therapy of rectal cancer. The type of neoadjuvant therapy (chemoradiotherapy or radiotherapy) may be important for selection of patients. *In reply. J Clin Oncol* 26:508–509
- Collette L, Bosset JF, Dulk M den et al (2007) Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European organisation for research and treatment of cancer radiation oncology group. *J Clin Oncol* 25:4379–4386
- Croner RS, Förtsch T, Brückl WM et al (2008) Molecular signature for lymphatic metastasis in colorectal carcinomas. *Ann Surg* 247:803–810
- De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J et al (2008) *KRAS* wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 19:508–515
- De Vries, Jong S de (2008) Exploiting the apoptotic route for cancer treatment: a single hit will rarely result in a home run. *J Clin Oncol* 26:5151–5153
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F et al (2008) Wild-type *BRAF* is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:5705–5712
- Fang JY, Richardson BC (2005) The MAPK signaling pathways and colorectal cancer. *Lancet Oncol* 6:322–327
- Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J et al (2010) Phase II, randomized study of concomitant chemotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo Cancer de Recto 3 Study. *J Clin Oncol* 28:859–865

22. Fietkau R, Barten M, Klautke G et al (2006) Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 49:1284–1292
23. Gaedcke J, Grade M, Jung K et al (2010) KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 94:76–81
24. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al (2006) Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24:4620–4625
25. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ et al (2005) Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 23:1826–1838
26. Gianni L, Zambetti M, Clark K et al (2005) Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7265–7277
27. Glimelius B, Oliveira J (2009) ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20 (Suppl 4):54–56
28. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Harrison M (2010) Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer – is the water getting muddy? *Acta Oncol* 49(3):278–286
29. Grade M, Gaedcke J, Wangsa D et al (2009) Chromosomal copy number changes of locally advanced rectal cancers treated with preoperative chemoradiotherapy. *Cancer Genet Cytogenet* 193(1):19–28
30. Grade M, Ghadimi BM, Varma S et al (2006) Aneuploidy-dependent massive deregulation of the cellular transcriptome and apparent divergence of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in human rectal carcinomas. *Cancer Res* 66:267–282

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerOnkologe.de

Wie man Tumoren aushungert

Solide Tumoren sind auf ein Blutgefäßsystem angewiesen, das sie mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Vor allem bösartige Tumoren zeigen ein starkes Blutgefäßwachstum. Ein wichtiger Ansatz in der modernen Krebstherapie besteht daher darin, den Tumor auszuhungern, indem man die Angiogenese hemmt. Dies soll nicht nur das Tumorwachstum, sondern auch die Metastasierung aufhalten. Erfolgreich in der Klinik eingesetzte Medikamente blockieren den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor). Allerdings können Tumoren Resistenzen gegen diese Therapie entwickeln – wie, das ist allerdings noch unbekannt. Wissenschaftler aus Gießen und Frankfurt haben nun einen neuen molekularen Mechanismus des Blutgefäßwachstums in Tumoren entschlüsselt. Sie identifizierten ein Molekül (EphrinB2), das das Aussprossen von Blutgefäßen sowohl während der Entwicklungs- als auch Tumorangiogenese steuert. Dieses Molekül kann Signale nicht nur vorwärts zu benachbarten Zellen weiterleiten, sondern auch rückwärts in das Zellinnere. In ihrer Studie decken die Forscher erstmals die Bedeutung des intrazellulären VEGFR(ezeptor)2-Transports durch EphrinB2 für die Angiogenese auf. Hierzu blockierten sie bei Mäusen das intrazelluläre Ende von EphrinB2, das die Signale in das Zellinnere weiterleitet. Diese Mäuse zeigten eine verminderte Blutgefäßsprossung, während eine Aktivierung des Rezeptors das Wachstum der Gefäße verstärkte. EphrinB2 wirkt nicht nur auf den durch Medikamente blockierbaren Rezeptor VEGFR2, sondern auch auf den verwandten Rezeptor VEGFR3. Daher ist Ephrin-B2 eine entscheidende Zielstruktur für Wirkstoffe, die das unerwünschte Gefäßwachstum unterbinden sollen.

Literatur: Sawamiphak S, Seidel S, Essmann CL et al (2010) Ephrin-B2 regulates VEGFR2 function in developmental and tumour angiogenesis. *Nature* 465(7297):487–491

Quelle: *Justus-Liebig-Universität Gießen, www.uni-giessen.de/cms*

DKG-Internetportal: Kongressberichterstattung vom EHA 2010

Der Kongress der EHA (Europäische Gesellschaft für Hämatologie) zählt mit mehr als 7.500 jährlichen Teilnehmern zu den wichtigsten Europäischen Foren für Hämatologen aus Forschung und Praxis. In seiner 15. Ausgabe im Juni 2010 in Barcelona diskutierten internationale Experten neueste Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Blut- und Knochenmarkserkrankungen in ihrer Relevanz zur Praxis. Die Themenpalette reichte von Leukämie, Lymphknotenkrebs und Myelom über bösartige Erkrankungen der blutbildenden Organe, Rückenmarkfehlbildungen und Thrombozytenmangel bis hin zu Thrombose, Gerinnungsstörungen und Bluttransfusion.

Für die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) wertete Experte Prof. Dr. Martin Dreyling, Oberarzt am Klinikum der Universität München-Großhadern, die wichtigsten Kongress-themen aus. Die aktuelle Zusammenfassung ist online einzusehen unter www.krebsgesellschaft.de/eha_2010. Im Fokus stehen aktuelle Daten zum Hodgkin Lymphom (HD13-Studie), zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL8-Studie), zur Erhaltungstherapie mit Rituximab beim follikulären Lymphom und zu einem innovativen Therapieansatz beim Non Hodgkin Lymphom.

Kirsten Herkenrath