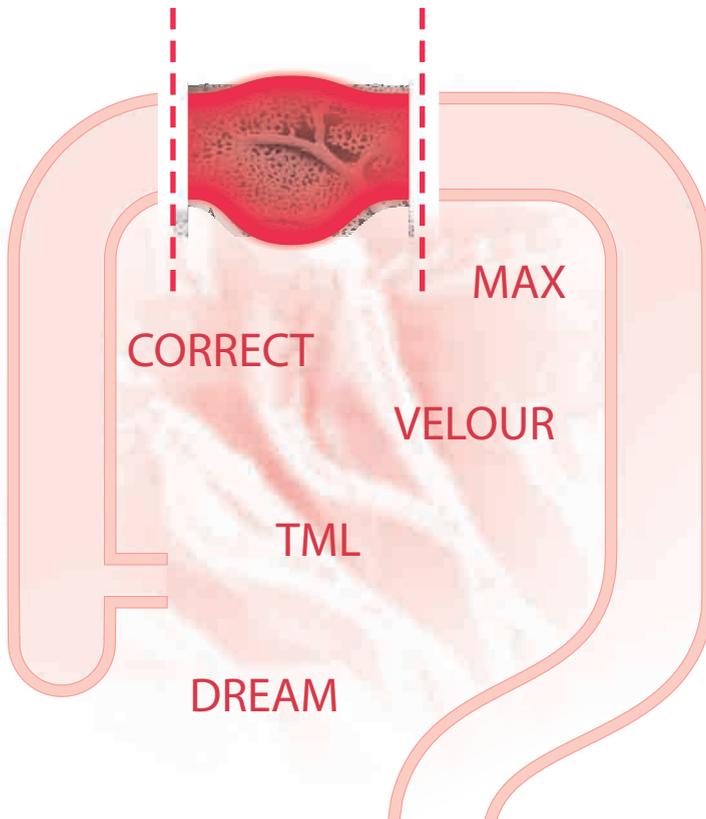


# ***Neue antiangiogene Therapiestrategien beim kolorektalen Karzinom***

Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz  
Priv.-Doz. Dr. Ulrich T. Hacker  
Prof. Dr. Stefan Kubicka

unter Mitarbeit von  
Dr. Oliver Coutelle



# **Neue antiangiogene Therapiestrategien beim kolorektalen Karzinom**



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

**Hofheinz, Ralf-Dieter:**

Neue antiangiogene Therapiestrategien beim kolorektalen Karzinom/Ralf-Dieter Hofheinz, Ulrich T. Hacker und Stefan Kubicka.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2013, ISBN 978-3-8374-6264-7

© 2013 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

# Vorwort

---

Nahezu exakt 10 Jahre sind vergangen, seit auf der Jahrestagung der ASCO erstmals positive Daten aus einer Phase-III-Studie beim metastasierten kolorektalen Karzinom für eine antiangiogene Substanz vorgestellt wurden. Bei damals Anwesenden dürfte die erstmalige Präsentation dieser Daten durch Herbert Hurwitz sicher einen nachhaltigen Eindruck hinterlassen haben. Die Addition von Bevacizumab – so die Ergebnisse der Studie – verbesserte signifikant und in klinisch bedeutendem Ausmaß PFS, Überleben und Ansprechen einer palliativen Chemotherapie mit Irinotecan, 5-Fluorouracil und Folinsäure. In der vergangenen Dekade ist viel passiert, was die Erforschung der Angiogenese und der Anti-Angiogenese beim mCRC angeht. Bevacizumab ist mittlerweile in der Therapie etabliert, und neue Medikamente, die in die Angiogenese eingreifen, wie Aflibercept und Regorafenib, sind zugelassen bzw. stehen kurz vor der Zulassung. Die Wirksamkeit der Fortführung der antiangiogenen Therapie auch über den Progress hinaus wurde in klinischen Studien belegt.

Die vergangenen 10 Jahre haben aber auch negative Resultate gebracht: Die adjuvante Therapie mit Bevacizumab scheiterte in zwei großen randomisierten Studien, und die Kombinationstherapie aus VEGF- bzw. Multi-Tyrosinkinaseinhibitoren mit Chemotherapie brachte in vielen Studien negative Ergebnisse. Nach wie vor sind trotz intensiver Forschung keine prädiktiven Biomarker für eine antiangiogene Therapie etabliert.

Im vorliegenden Buch haben die Autoren sich zum Ziel gesetzt, Bilanz zu ziehen und die wichtigsten Daten der vergangenen Jahre zusammenzufassen. Neben grundlegenden Mechanismen der Angiogenese und der antiangiogenen Therapie werden Biomarker und Resistenzmechanismen sowie die klinischen Daten aus wichtigen Studien zur Antiangiogenese dargestellt.

Wir freuen uns über Ihr Interesse an diesem spannenden Thema und wünschen eine gewinnbringende Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen

*Mannheim, Leipzig und Reutlingen, im Mai 2013*

*Ralf-Dieter Hofheinz  
Ulrich T. Hacker  
Stefan Kubicka*

# Autoren

---

Dr. Oliver Coutelle  
Klinik I für Innere Medizin  
Uniklinik Köln, Centrum für integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn  
Kerpener Straße 62  
50937 Köln  
*Kap. 1.*

Priv.-Doz. Dr. Ulrich T. Hacker  
Universitäres Cancer Center Leipzig (UCCL)  
Universitätsklinik Leipzig  
Liebigstraße 20  
04103 Leipzig  
*Kap. 1.*

Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz  
Tages-Therapie-Zentrum (TTZ) am Interdisziplinären Tumorzentrum Mannheim (ITM)  
Universitätsmedizin Mannheim  
Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer Ufer 1-3, Haus 9  
68167 Mannheim  
*Kap. 3.*

Prof. Dr. Stefan Kubicka  
Medizinische Klinik I  
Klinikum am Steinenberg / Ermstalklinik  
Steinenbergstr. 31  
72764 Reutlingen  
*Kap. 2.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Grundlegende Mechanismen der Tumorangiogenese und antiangiogene Therapieprinzipien</b>	<b>10</b>
1.1.	Morphologische und funktionelle Besonderheiten .....	10
1.2.	Zentrale molekulare Signalwege .....	11
1.2.1.	Vascular Endothelial Growth Factor .....	11
1.2.2.	Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-Familie .....	12
1.2.3.	Angiopoietin-Tie-2-System .....	12
1.2.4.	Integrine .....	13
1.3.	Wichtige zelluläre Komponenten des Tumorstromas .....	14
1.3.1.	Tumor-assoziierte Fibroblasten .....	14
1.3.2.	Myeloide Zellen .....	15
1.3.3.	Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen (CEP) .....	15
1.4.	Hemmung von angiogenen Signalwegen .....	16
1.5.	Targeting des Tumorendothels und "Vascular Disrupting Agents" (VDA) .....	17
1.6.	Beeinflussung von Makrophagen zur Hemmung der Tumorangiogenese .....	18
1.7.	Zusammenfassung und Ausblick .....	19
1.8.	Literatur .....	19
<b>2.</b>	<b>Biomarker und primäre sowie sekundäre Resistenz</b>	<b>22</b>
2.1.	Mechanismen der Tumorresistenz gegen eine antiangiogene Therapie .....	22
2.1.1.	Primäre Resistenz .....	22
2.1.2.	Sekundäre Resistenz .....	22
2.2.	Alternative Wege der Angiogenese als Resistenzmechanismus einer spezifischen antiangiogenen Therapie .....	24
2.3.	Resistenzmechanismen ohne die Induktion alternativer Signalwege zur Gefäßneubildung ..	25
2.4.	Klinische Konsequenzen der unterschiedlichen Resistenzmechanismen .....	25
2.5.	Biomarker der antiangiogenen Therapie .....	26
2.5.1.	Prädiktive Biomarker vor Therapiebeginn .....	26
2.5.2.	Prädiktive Biomarker unter laufender Antiangiogenese .....	31
2.6.	Zusammenfassung .....	34
2.7.	Literatur .....	35
<b>3.</b>	<b>Medikamentöse Therapie des kolorektalen Karzinoms mit antiangiogenen Substanzen</b>	<b>38</b>
3.1.	Angriffspunkte und Wirkmechanismen antiangiogener Therapien .....	38
3.2.	Studienergebnisse zu Tyrosinkinasehemmern .....	38
3.2.1.	Cediranib (AZD2171) .....	39
3.2.2.	Vatalanib .....	41
3.2.3.	Regorafenib .....	42
3.2.4.	Zusammenfassung und Ausblick .....	44