

## **HS-11.13 Stellenwert der 5-FU basierten Chemotherapie im kolorektalen Karzinom: Daten aus Klinik und Zelllinien (W)**

A. Mur<sup>1</sup>, W. Johannes<sup>1</sup>, S. Obermaier<sup>1</sup>, H. Friess<sup>1</sup>, D. Wilhelm<sup>1</sup>, K. Janssen<sup>1</sup>, U. Nitsche<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum rechts der Isar, München

**Zielsetzung:** Bei einem Kolonkarzinom im Stadium III ist leitliniengerecht postoperativ eine adjuvante 5-FU basierte Chemotherapie empfohlen. Das Uracil-Analogen 5-FU hemmt das Enzym Thymidilat-Synthase und damit die DNA Synthese. Dadurch kommt es zu DNA Schäden mit Wachstumsstopp und Zelltod. Allerdings variiert das Therapieansprechen stark, prädiktive Marker sind nicht klinisch etabliert. Das zelluläre Enzym Thymidilat-Synthase stellt einen Schlüsselfaktor für die Umsetzung des 5-FU dar. In der Literatur werden aber widersprüchliche Befunde bezüglich der intratumoralen Ausprägung der Thymidilat-Synthase und dem Ansprechen auf 5-FU berichtet. Diese Arbeit untersucht den spezifischen Nutzen einer 5-FU basierten Chemotherapie an einem retrospektiven Patientenkollektiv sowie deren zytotoxische Effekte in vitro an humanen Zellreihen aus Kolonkarzinomen.

**Methodik:** Für alle zwischen 1982 und 2014 an unserer Klinik aufgrund eines kolorektalen Karzinoms im Stadium III operierten Patienten wurde retrospektiv Nachsorgestatus und Art einer adjuvanten Nachbehandlung erhoben. Die Überlebensdaten wurden mit der jeweils durchgeführten postoperativen Chemotherapie korreliert. Außerdem wurde an der kolorektalen Karzinomzelllinie DLD1 die Dosis-Wirkungsbeziehung und die intrazelluläre Signalantwort auf eine 5-FU Behandlung untersucht.

**Ergebnis:** Insgesamt wurden 324 Patienten identifiziert, die mit einem Kolorektalkarzinom des Stadiums III adjuvant behandelt wurden. Davon erhielten 210 Patienten eine 5-FU basierte Chemotherapie, 114 eine andere Substanz. Für die 5-FU behandelte Gruppe ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil ( $p=0,005$ ). In vitro zeigte sich eine dosisabhängige Hemmkurve bei 5-FU Behandlung kolorektaler Karzinomzellen. Außerdem konnten zeitkinetische Veränderungen des Zielmoleküls Thymidilat-Synthase unter 5-FU Provokation im Sinne einer kompensatorischen Expressionsregulierung dargestellt werden.

**Schlussfolgerung:** Die 5-FU basierte adjuvante Chemotherapie ist etablierter Standard für Patienten mit kolorektalem Karzinom. Sie besitzt einen hohen Stellenwert in allen derzeitigen Behandlungsschemata.