

Kolorektale Tumoren

Individualisierte Therapiestrategien

Die Therapie und damit die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom konnte dank multimodaler und interdisziplinärer Therapiekonzepte entscheidend verbessert werden. Dabei richtet sich eine individualisierte Therapie nach Stadium und Art des Karzinoms sowie nach krankheits- oder patientenspezifischen Charakteristika. Auch für metastasierte Stadien besteht heute in ausgewählten Fällen (z.B. isolierte Lebermetastasierung) eine Chance auf Heilung.

ALEXANDER STEIN UND CARSTEN BOKEMEYER

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist das am häufigsten diagnostizierte Malignom (beide Geschlechter) in Europa und eine der Hauptursachen für krebbsbedingte Todesfälle weltweit (1, 2). Etwa 20 bis 25 Prozent der Patienten mit KRK weisen bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf (mKRK), weitere bis zu 25 Prozent entwickeln nach Resektion des Primärtumors im späteren Verlauf Metastasen. Bei der Mehrzahl der Patienten (80%) ist dabei die Leber betroffen, bei ungefähr 20 bis 30 Prozent ausschliesslich (3, 4). Retrospektive Analysen über die letzten 20 Jahre ergaben eine deutliche Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von Patienten mit mKRK von 8 bis 12 Monaten Anfang der Neunzigerjahre auf zurzeit 18 bis 24 Monate (5, 6). Die Entwicklung neuer Medikamente spielte dabei eine wichtige Rolle. So wurden neben dem altbewährten 5-Fluorouracil

mit Folsäure (5FU/FS) in den letzten 20 Jahren Oxaliplatin, Irinotecan, orale Fluoropyrimidine (z.B. Capecitabin), der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab (Avastin®) und die Antikörper Cetuximab (Erbix®) und Panitumumab (Vectibix®) gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-rezeptor (EGFR) zugelassen. Darüber hinaus hat auch die Zunahme der entweder primären oder sekundären (nach sehr gutem Ansprechen auf Chemotherapie) Metastasenresektion zu dieser Entwicklung massgeblich beigetragen.

Frühe Tumorstadien

Die Therapie des Kolonkarzinoms im nicht metastasierten Stadium besteht aus der primären Resektion. Dem Eingriff folgt innerhalb von drei bis acht Wochen eine adjuvante Chemotherapie über sechs Monate, sofern entweder Lymphknoten befallen sind (Stadium III) oder eine erhöhte Risikosituation im Stadium II vorliegt (z.B. Tumorperforation, zu wenige, d.h. < 12 untersuchte Lymphknoten) (7, 8).

Das Rektumkarzinom grenzt sich durch die besondere anatomische Lage und das hohe Lokalrezidivrisiko vom Kolonkarzinom ab. Sehr frühe Rektumkarzinome (Stadien 0–I) werden mit alleiniger Operation behandelt, die gegebenenfalls endoskopisch erfolgen kann. Bei den lokal fortgeschrittenen Stadien (klassischerweise T3–4 oder N+) wird eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie zur weiteren Reduktion des Lokalrezidivrisikos durchgeführt, der sich eine adjuvante Chemotherapie nach Resektion anschliesst (9, 10). Darüber hinaus kann bei Patienten, die möglicherweise eine abdominoperineale Resektion (APR) benötigen (tief sitzende Tumoren), die Strahlenchemotherapie auch bei früheren Stadien durchgeführt werden.

Insbesondere zur Bestimmung des Therapieziels und der Intensität der zu wählenden systemischen Therapie kann im klinischen Alltag die Einteilung in klinische Gruppen hilfreich sein (Tabelle). Erstlinienchemotherapieoptionen reichen von einer Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin bis hin zu einer Dreifachkombination mit zwei (z.B. 5FU/FS und Oxaliplatin [FOLFOX oder 5FU/FS] und Irinotecan [FOLFIRI]) oder drei (z.B. FOLFOXIRI) Chemotherapeutika und gegebenenfalls einem Antikörper (Bevacizumab oder EGFR-Antikörper) (11).

Synchron metastasiertes Karzinom

Bei synchroner Metastasierung mit asymptomatischem Primärtumor kommt zu einem die initiale Resektion des Primärtumors mit folgender Chemotherapie und anderer-

Merksätze

- ❖ Darmkrebspatienten mit Metastasen überleben heute im Median 18 bis 24 Monate, im Vergleich zu 8 bis 12 Monaten in den Neunzigerjahren.
- ❖ Bei Lebermetastasen sollten multimodale Therapiekonzepte (Chemotherapie, lokal ablative Verfahren) zum Einsatz kommen.
- ❖ Nach vollständiger chirurgischer Resektion von Lebermetastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 30 Prozent: von diesen Patienten überlebt jeder Fünfte langfristig.

Tabelle:

Klinische Gruppen zur Therapiestratifikation bei kolorektalem Karzinom

Gruppe	Klinische Befunde	Therapieziel
1	sicher R0-resektable Leber- und/oder Lungenmetastasen	Kuration, Verringerung des Rezidivrisikos
2A	Leber- und/oder Lungenmetastasen, möglicherweise resektabel nach Chemotherapie und Patient physisch in der Lage für intensive Chemotherapie und Operation	maximale Tumorverkleinerung
2B	multiple Metastasen mit schneller Progression und/oder tumorbedingten Symptomen	schnelles Ansprechen auf Therapie, zügige Tumorverkleinerung
3	multiple asymptomatische Metastasen ohne Chance auf sekundäre Resektion oder physischer Zustand erlaubt keine intensive Chemotherapie oder Operation	Verhinderung der Progression, keine oder wenig therapieassoziierte Toxizität

modifiziert nach (37)

seits die sofortige Chemotherapie mit folgender geplanter Resektion bei gutem Ansprechen oder Operation nur bei lokalen Komplikationen infrage. Welche Methode besser ist, wird derzeit in einer klinischen Studie (SYNCHRONOUS-Studie) geprüft. In Deutschland ist die Resektion des Primärtumors auch bei Metastasen ein verbreitetes Vorgehen. Retrospektive Analysen deuten einen prognostischen Vorteil für dieses Vorgehen an, wobei die Gefahr für einen Bias hoch ist, da retrospektiv die Entscheidungskriterien für oder gegen Operation nicht evaluierbar sind (12, 13). Indessen zeigen sowohl prospektive einarmige Studien als auch retrospektive Analysen die Durchführbarkeit der sofortigen Chemotherapie (14, 15).

Letztlich hängt die Prognose der synchron metastasierten Tumoren von den Metastasen und weniger vom Primärtumor ab, weswegen die systemische Krankheitskontrolle den höchsten Stellenwert im jeweiligen Therapiekonzept einnehmen sollte.

Leber- und/oder Lungenmetastasen

In verschiedenen Untersuchungen wurden nach vollständiger chirurgischer Resektion von Lebermetastasen (CLM) 5-Jahres-Überlebensraten von um die 30 Prozent berichtet (16). Die weitere Nachverfolgung dieser Patientengruppe zeigt, dass jeder fünfte Patient langfristig überleben und letztlich von der Erkrankung geheilt werden kann (17, 18). Aufgrund der lokalisierten Erkrankungssituation und der günstigen Prognose sollten insbesondere hepatisch metastasierte Patienten multimodalen Therapiekonzepten unter Einbeziehung perioperativer Chemotherapie, differenzierter chirurgischer Techniken und lokalablativer Verfahren (*Abbildung*) zugeführt werden. So können sowohl eine Resektabilität mit potenziell kurativer Intention, eine Verringerung der Rezidivrate und ein verlängertes Überleben erzielt werden.

Aktueller Standard ist bei sicher R0-resektablen Lebermetastasen (Gruppe 1) entweder die perioperative Therapie (3 Monate prä- und 3 Monate postoperativ) mit FOLFOX oder die primäre Resektion, und danach eine postoperative Therapie mit 5FU/FS +/- Oxaliplatin. Die Sequenz und The-

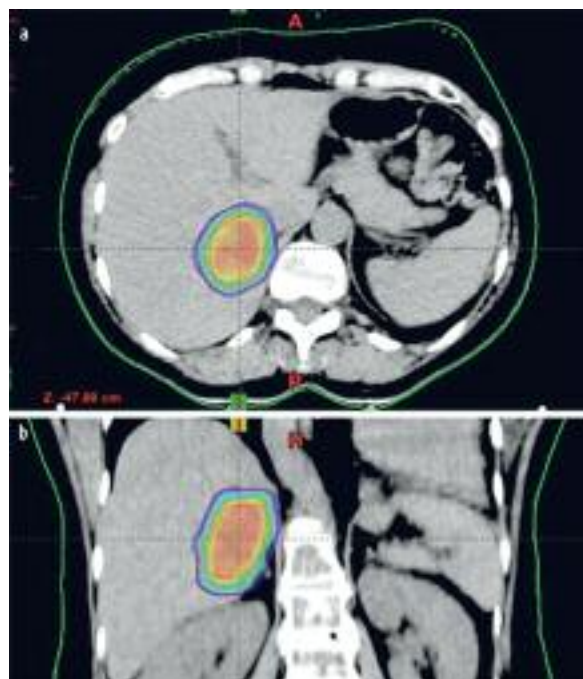


Abbildung: Bestrahlungsplan für eine Lebermetastase

Prof. Dr. C. Petersen, Universitätsklinik Hamburg Eppendorf

rapieintensität werden aufgrund der aktuellen Datenlage kontrovers diskutiert. Trotz kurativ intendierter Operation erleidet der Grossteil der Patienten ein Rezidiv. Die Verbesserung der perioperativen Therapiekonzepte durch Intensivierung der präoperativen Chemotherapie und die bessere Patientenselektion für Resektionen (z.B. durch molekulare Marker) sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Exemplarisch sei hier die PANTER-Studie aufgezeigt, in der man bei Patienten mit sicher R0-resektablen CLM (Gruppe 1) und KRAS-Wildtyp eine intensivierte Chemotherapie mit FOLFOX und Cetuximab entweder postoperativ für sechs Monate oder perioperativ (3 Monate prä- und 3 Monate postoperativ) vergleicht.

Bei Patienten mit potenziell resektablen Lebermetastasen (Gruppe 2A) ist eine intensive Erstlinientherapie mit einer Dreifachkombination indiziert (z.B. FOLFIRI oder FOLFOX mit EGFR-Antikörper bei KRAS-Wildtyp) (19). Als weiterführende Entwicklung für diese Patientengruppe scheint die Therapie mit einer Vierfachkombination (z.B. FOLFOXIRI + Bevacizumab) aufgrund der sehr hohen Ansprechraten (um die 80%) interessant zu sein und wird derzeit im Rahmen klinischer Studien untersucht (z.B. CHARTA-Studie) (20-22). Auch für Patienten mit Lungenmetastasen mit oder ohne synchrone Lebermetastasen und lokalisierter Peritonealkarzinose wurden bei der reinen Lebermetastasenresektion ähnliche Langzeitüberlebensraten berichtet (23–26).

Chronische Therapie für chronische Erkrankung

Im Hinblick auf ein medianes Gesamtüberleben von ungefähr 20 bis 24 Monaten beim metastasierten kolorektalen Karzinom spielt die Durchführung und Kontinuität der Chemotherapie eine erhebliche Rolle für die Lebensqualität der Patienten, insbesondere bei Substanzen mit kumulativen Toxizitäten, wie zum Beispiel die Polyneuropathie durch Oxaliplatin. Derzeit werden deshalb Therapiekonzepte durchgeführt mit intensiver Induktionstherapie, an die sich gut verträgliche Erhaltungstherapien oder Therapiepausen anschließen – sofern keine sekundäre Resektabilität erreicht werden kann – und ein erneuter Start der pausierten Therapie entweder bei Voranschreiten der Erkrankung oder in festgelegten Intervallen (27–31). Auch hier ist insbesondere die Intensität der Erhaltungstherapie oder Pause (0 vs. 1 vs. 2 Medikamente) zurzeit Gegenstand klinischer Studien.

Zweit- und Drittlinienchemotherapie

In Anbetracht der Vielzahl verfügbarer Substanzen sind je nach molekularem Profil (KRAS-Status) und Wahl der Erstlinientherapie mindestens zwei Therapielinien verfügbar.

Aufgrund ihrer Chemotherapie-sensibilisierenden Eigenschaften können sowohl das Fluoropyrimidin als auch Bevacizumab nach Progression beibehalten werden, solange die restliche Chemotherapie (Oxaliplatin gegen Irinotecan oder vice versa) ausgetauscht wird (32, 33). Nach Progression unter Irinotecan ist ausserdem eine Resensibilisierung für Irinotecan in Kombination mit einem EGFR-Antikörper möglich (34). Darüber hinaus konnte für zwei weitere Substanzen, das VEGF-Fusionsprotein Aflibercept (Zaltrap®) und den Tyrosinkinaseinhibitor Regorafenib (Stivarga®), ein Überlebensvorteil beim fortgeschrittenen mKRC nach Versagen verschiedener Vortherapien gezeigt werden (35, 36). ❖

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Alexander Stein

Hubertus Wald Tumorzentrum

Universitäres Cancer Center Hamburg/

II. Medizinische Klinik für Onkologie, Hämatologie,

KMT mit Sektion Pneumologie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistrasse 52

D-20246 Hamburg

E-Mail: a.stein@uke.de

Interessenkonflikte: A. Stein hat im Rahmen von Vorträgen Honorare von Roche, Merck, Bayer und Sanofi, Forschungsunterstützung von Roche und Sanofi sowie Erstattung von Reisekosten und Kongressgebühren von Roche und Merck erhalten.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 20/2012. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Der Text wurde durch die Redaktion ARS MEDICI aktualisiert (Zulassungen in der Schweiz).

Literatur:

1. Ferlay J et al.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893–2917.
2. Jemal A et al.: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90.
3. van der Pool AE et al.: Trends in incidence treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis* 2012; 14(1): 56–61.
4. Mantke R et al.: Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38(3): 259–265.
5. Kopetz S et al.: Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3677–3683.
6. Morris EJ et al.: Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97(7): 1110–1118.
7. Labianca R et al.: Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v70–77.
8. Schmiegel W et al.: (Update S3-guideline «colorectal cancer» 2008). *Z Gastroenterol* 2008; 46(8): 799–840.
9. Valentini V et al.: Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92(2): 148–163.
10. Glimelius BL, Pahlman and Cervantes A: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v82–86.
11. Cunningham D et al.: Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375(9719): 1030–1047.
12. Venderbosch S et al.: Prognostic Value of Resection of Primary Tumor in Patients with Stage IV Colorectal Cancer: Retrospective Analysis of Two Randomized Studies and a Review of the Literature. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(12): 3252–3260.
13. Faron M, Bourredjem A: Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl 4): abstr 3507.
14. Poultsides GA et al.: Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3379–3384.
15. McCahill LE, Yothers GA: A phase II trial of 5-fluorouracil leucovorin and oxaliplatin (mFOLFOX6) chemotherapy plus bevacizumab (bev) for patients (pts) with unresectable stage IV colon cancer and a synchronous asymptomatic primary tumor: Results of NSABP C-10. *J Clin Oncol* 2010; 28(15s): abstr 3527.
16. Adam R et al.: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240(4): 644–657; discussion 657–658.
17. Tomlinson JS et al.: Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4575–4580.
18. Adam R, Barroso E: Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl): abstr 3519.
19. Bokemeyer C et al.: Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1466–1475.
20. Lonardi S, Fornaro L: Phase II study of panitumumab (P) in combination with FOLFOXIRI as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Activity in molecularly selected patients (pts). *J Clin Oncol* 2012; 30: abstr. 3555.
21. Masi G et al.: Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan oxaliplatin fluorouracil and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 845–852.
22. Assenat E et al.: Cetuximab Plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as First-Line Treatment for Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Phase II Trial. *Oncologist* 2011; 16(11): 1557–1564.
23. Welter S et al.: Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(2): 167–172.
24. Brouquet A et al.: Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011; 213(1): 62–69; discussion 69–71.
25. Elias D et al.: Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 63–68.
26. Nojiri K et al.: Efficacy of surgery for lung metastases from colorectal cancer synchronous to or following that for liver metastases. *Anticancer Res* 2011; 31(3): 1049–1054.
27. Adams RA et al.: Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 642–653.
28. Wasan H, Adams RA: Intermittent chemotherapy (CT) plus continuous or intermittent cetuximab (C) in the first-line treatment of advanced colorectal cancer (aCRC): Results of the two-arm phase II randomized MRC COIN-b trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl 4): abstr 536.
29. Tournigand C et al.: OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 394–400.
30. Labianca R et al.: Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised «GISCAD» trial. *Ann Oncol* 2011; 22(5): 1236–1242.
31. Chibaudel B et al.: Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5727–5733.
32. Rothenberg ML et al.: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(11): 2059–2069.
33. Arnold D, Andre T: Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr CRA3503.
34. Cunningham D et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 337–345.
35. Grothey A, Sobrero A: Results of a phase III randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl 4): abstr LBA 385.
36. Taberner J, Van Cutsem E: Results From VELOUR a Phase III Study of Aflibercept (A) Versus Placebo (pbo) in Combination with FOLFIRI for the Treatment of Patients (pt) with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2011; S2: 47.
37. Schmoll HJ, Sargent D: Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007; 370(9582): 105–107.