

Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Evidenzbasierte medikamentöse und operative Therapien

Für die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (KRK) stehen heute eine Vielzahl von onkologischen Medikamenten wie auch lokalen und chirurgischen Therapieverfahren zur Verfügung. Um die potenziell kurativen Optionen wahrzunehmen, ist die möglichst frühzeitige Beurteilung durch ein interdisziplinäres Team wünschenswert. Die onkologische Therapie besteht heute aus Kombinationen von mehreren Zytostatika und/oder Antikörpern mit je eigenem Nebenwirkungsprofil, die sequenziell unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufs einzusetzen sind.

PANAGIOTIS SAMARAS, BERNHARD C. PESTALOZZI

Das kolorektale Karzinom (KRK) steht weltweit an zweiter Stelle der tumorbedingten Todesfälle. In der Schweiz werden jährlich 3000 neue Fälle diagnostiziert, jährlich versterben 1900 Menschen an den Krankheitsfolgen (1). Bei Erstdiagnose sind über ein Drittel aller Patienten nicht mehr kurativ operabel. In den vergangenen Jahren sind wichtige Fortschritte in der Behandlung des metastasierten KRK erzielt worden. Neben dem altbewährten 5-Fluorouracil (5-FU, Fluoro-uracil[®]) und den neueren Zytostatika Irinotecan (CPT-11, Camppto[®]) und Oxaliplatin (Eloxatin[®]) wurden die Behandlungsoptionen durch die Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]) und Cetuximab (Erbix[®]) erweitert. Zunehmende Bedeutung gewinnt auch die Metastasen Chirurgie, da sie eine kurative Chance eröffnet. Zudem kommen andere lokale Therapieverfahren wie die Radiofrequenzablation zur Anwendung. Durch diese vielfältige Erweiterung der therapeutischen Optionen konnte die mediane Überlebenszeit des metastasierten KRK von 10 auf 20 Monate verlängert werden.

5-Fluorouracil

Seit 50 Jahren bildet das Fluoropyrimidin 5-Fluorouracil (5-FU), ein Inhibitor der Thymidilatsynthetase und Antimetabolit der DNA-Replikation, die Grundlage der Therapie. Die Ansprechraten (10%) der 5-FU-Monotherapie konnten durch Biomodulation der 5-FU-Wirkung mit Folinsäure (FA, Leucovorin[®]) auf 20% verdoppelt werden (2). Das mediane Überleben

wurde – von sechs Monaten mit rein supportiven Massnahmen – auf elf Monate fast verdoppelt (3). Das klassische Standardprotokoll mit Bolusapplikation von 5-FU/FA (Mayo-Schema) wurde mittlerweile verlassen, nachdem die Vorteile einer kontinuierlichen Verabreichung von 5-FU nachgewiesen wurden (de Gramont) (4). Die Monotherapie mit 5-FU bleibt heute eine Option für ältere oder durch Komorbiditäten geschwächte Patienten.

Chemotherapie

FOLFIRI oder FOLFOX als Primärtherapie

Der Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan wurde in zwei grossen Phase-III-Studien in Kombination mit 5-FU/FA getestet. In der Studie von Saltz et al. erhielten die Patienten 5-FU nach dem Mayo-Schema, während Douillard et al. in ihrer Studie infusionale Protokolle verwendeten. In beiden Studien wurde – im Vergleich zu einer 5-FU-Monotherapie – eine Verbesserung der Ansprechraten und eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt (5, 6). Im direkten Vergleich dieser beiden Studien (Infusion versus Bolusgabe) ist das Gesamtüberleben bei Behandlung mit dem infusionalen Regime länger (17,4 vs. 14,8 Monate). Basierend auf diesen Daten wurde das FOLFIRI-Protokoll von de Gramont und seiner Arbeitsgruppe als neuer Standard angenommen (7). Daneben wurden durch Kombination von 5-FU/FA mit Oxaliplatin, einem Platinderivat, vergleichbare Therapieresultate erzielt. Ein zunächst in der Zweitli-

Tabelle 1:

Chemotherapien in der Behandlung metastasierter kolorektaler Karzinome

Therapie	Dosierung	Verabreichung
IFL Saltz et al. (5)	Irinotecan 125 mg/m ² über 90 min; 5-FU 500 mg/m ² Bolus; FA 20 mg/m ² über 2 h	Tag 1 und 8, Wiederholung Tag 29
FOLFIRI Andre et al. (7)	Irinotecan 180 mg/m ² und FA 200 mg/m ² über 2 h; 5-FU 400 mg/m ² Bolus; 5-FU 2400–3000 mg/m ² über 46 h	Wiederholung alle 14 Tage
FOLFOX4 de Gramont et al. (8)	Oxaliplatin 85 mg/m ² und FA 200 mg/m ² über 2 h; 5-FU 400 mg/m ² Bolus (Tage 1, 2), dann 5-FU 600 mg/m ² über 22 h (Tage 1, 2)	Wiederholung alle 14 Tage
FOLFOX6 Maindrault-Goebel et al. (9)	Oxaliplatin 100 mg/m ² und FA 200 mg/m ² über 2 h; 5-FU 400 mg/m ² Bolus; 5-FU 2400–3000 mg/m ² über 46 h	Wiederholung alle 14 Tage
CAPOX Twelves et al. (15)	Oxaliplatin 130 mg/m ² über 2 h; Capecitabine 1000 mg/m ² 2 x täglich p.o. (Tage 1–14)	Wiederholung alle 21 Tage

FA = Folsäure; 5-FU = 5-Fluorouracil

Tabelle 2:

Erstlinientherapien beim metastasierten kolorektalen Karzinom (Phase-III-Studien)

Autor	Therapie	Patienten (n)	Ansprechrate (%)	Überleben (Monate)
Saltz et al. (5)	IFL	231	39	14,8
Douillard et al. (6)	FU/FA/CPT-11	198	41	17,4
de Gramont et al. (8)	FOLFOX4	210	51	16,2
Tournigand et al. (10)	FOLFOX6	111	54	20,6
	FOLFIRI	109	56	21,6
Twelves et al. (15)	CAPOX	96	55	16
Falcone et al. (12)	FOLFOXIRI	122	60	22,6
Hurwitz et al. (16, 17)	IFL/BV	402	45	20,3
	FU/FA/BV	110	40	18,3

CPT-11 = Irinotecan; BV = Bevacizumab; FA = Folsäure; FU = 5-Fluorouracil

nientherapie eingesetztes Schema mit Oxaliplatin in Kombination mit Folsäure und infusionalem 5-FU nach de Gramont et al. (FOLFOX4) wurde in einer Phase-III-Studie für die Primärtherapie (im Vergleich zur Standardtherapie mit 5-FU/FA) getestet (vgl. Tabelle 1). Hierdurch konnten höhere Ansprechraten und ein Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben beobachtet werden (16,2 vs. 14,7 Monate, p = 0,12) (8, 9). Dass keine statistische Signifikanz erreicht wurde, ist wahrscheinlich auf die guten Resultate im Kontrollarm zurückzuführen, wo ein grosser Teil der Patienten Oxaliplatin oder Irinotecan als Zweitlinientherapie erhalten hat.

Auf diesen Resultaten aufbauend, entwickelte die französische Gruppe eine Phase-III-Studie, in welcher die optimale Sequenz dieser beiden Therapieprotokolle getestet werden sollte. Dabei erhielten 109 Patienten in der Erstlinientherapie FOLFIRI und 111 Patienten FOLFOX6. Nach Progression erfolgte als Zweitlinientherapie ein Crossover in den anderen Studienarm. Beide Sequenzen lieferten ähnlich gute Resultate mit einem Gesamtüberleben von 21 Monaten (vgl. Tabelle 2) (10).

FOLFIRI und FOLFOX führen zu vergleichbaren Resultaten und können als derzeitiger Standard für die Primär- oder Sekundärbehandlung gelten.

In zwei vor Kurzem veröffentlichten Phase-III-Studien wurden die drei Substanzen als Tripple-Kombination (FOLFOXIRI) mit der Standardtherapie FOLFIRI verglichen. Um die Nebenwirkungsrate zu reduzieren, wurden in der Studie der Hellenic Oncology Research Group (HORG) von Souglakos et al. die Chemotherapeutika niedriger dosiert als bei den Zweifachkombinationen. Trotz geringer Verbesserungen im Ansprechen und etwas höherem Anteil an R0-Resektionen war das mediane Überleben mit 21,5 Monaten nach FOLFOXIRI nicht signifikant länger verglichen mit FOLFIRI (19,5 Monate). Allerdings war das Toxizitätsprofil ungünstiger, da öfter Diarrhö, Alopezie und Neuropathie auftraten. (11). In einer Studie der Gruppo Oncologica Nord Ovest (GONO) von Falcone et al. wurde ein modifiziertes FOLFOXIRI-Protokoll mit höheren Dosen Irinotecan und Oxaliplatin als in der Souglakos-Studie verwendet. Mit FOLFOXIRI wurden Ansprechraten von 66% (vs. 41% unter FOLFIRI) beschrieben (8% komplette Remissionen). Die sekundäre R0-Resektionsrate lag bei 15% (vs. 6%) für das gesamte Patientenkollektiv (244 Patienten) respektive 36% (vs. 12%) für Patienten mit ausschliesslich hepatischer Manifestation der Erkrankung. Sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben wurden durch die Tripple-Kombination signifikant verlängert. Es wurden mehr höhergradige Neutropenien und periphere Neuropathien unter FOLFOXIRI beobachtet, jedoch kein signifikant vermehrtes Auftreten von neutropenem Fieber oder Diarrhöen im Vergleich zu FOLFIRI (12).

FOLFOXIRI stellt aufgrund der hohen Ansprechraten eine Option als neoadjuvante Therapie zum Downstaging von primär inoperablen Befunden dar. Allerdings kommen für diese Behandlung aufgrund der höheren Toxizität im Vergleich zur Zweifachkombination nur Patienten mit gutem Performance-Status infrage. Häufigste Nebenwirkungen von Irinotecan sind Diarrhöen, die vital bedrohlich sein können, sowie das cholinerge Syndrom, welches sich in Hitzewallungen, Bauchkrämpfen und Sehstörungen äussert. Oxaliplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin weniger nephro- und knochenmarktoxisch, jedoch tritt unter der

Behandlung häufig eine dosislimitierende periphere sensorische Neuropathie auf.

Capecitabine

Das orale Fluoropyrimidin Capecitabine (Xeloda[®]) wird als Prodrug in die Darmmukosa aufgenommen und durch die im Tumorgewebe in hoher Konzentration vorkommende Thymidinphosphorylase schliesslich in 5-FU umgewandelt.

In grossen Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit dieses oralen Präparats im Vergleich zu 5-FU gezeigt. Es wurden mit Capecitabine bei besserer Verträglichkeit höhere Remissionsraten von 24,8% im Vergleich zu einer 5-FU/FA-Bolustherapie mit 15,5% erzielt. Insgesamt konnte bei etwa 50% aller behandelten Patienten ein Krankheitsstillstand erreicht werden (13, 14).

Eine Kombinationstherapie aus Capecitabine und Oxaliplatin (CAPOX) wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie mit einem FOLFOX-Protokoll verglichen und hat sich bezüglich Ansprechraten und Überleben als ebenbürtig erwiesen (15). Zu den häufigen Nebenwirkungen von Capecitabine zählen Diarrhö (10%) und das Hand-Fuss-Syndrom (16%); im Vergleich zu 5-FU werden weniger Alopezien und Stomatitiden berichtet. Es stellt eine Alternative zu 5-FU sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Zytostatika wie Oxaliplatin und Irinotecan dar, insbesondere aufgrund der Praktikabilität durch die orale Verabreichung.

Monoklonale Antikörper

Bevacizumab

Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gehört zu einer Reihe von Faktoren, die mittels Angiogenese das Tumorstadium durch Bildung neuer Gefässe fördert. VEGF wird von vielen Tumoren gebildet, eine hohe Konzentration lässt sich in hypoxischen Randzonen von Tumoren finden. Die Wirkung entfaltet sich durch Bindung an VEGF-Rezeptoren von Endothelzellen. Hierdurch kommt es zur Sprossung neuer Tumorgefässe, welche zum Wachstum des Tumors beitragen. Bevacizumab (Avastin[®]) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an VEGF bindet. Aus dieser Blockade resultiert eine Hemmung der Angiogenese und des Tumorstadiums.

Etwa 50% aller kolorektalen Karzinome exprimieren VEGF, sodass Bevacizumab in verschiedenen klinischen Studien untersucht wurde. Die bislang grösste Studie von Hurwitz mit über 900 Patienten führte zur Zulassung von Bevacizumab für die Primärtherapie des metastasierten KRK. Die Hälfte der Patienten erhielt Bolus-Irinotecan, 5-FU und FA (IFL), die andere Hälfte zusätzlich Bevacizumab 5 mg pro kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Das Gesamtüberleben lag im Studienarm mit Bevacizumab bei 20,3 Monaten und im Kontrollarm bei 15,6 Monaten. Die Ansprechrate war mit 44,8% im Vergleich zu 35% ebenfalls signifikant höher. Unter der Behandlung mit Bevacizumab fanden sich als Nebenwirkungen arterielle Hypertonie, Proteinurie, Magen-Darm-Perforationen sowie thromboembolische Ereignisse und Blutungen (16, 17).

Mit der TREE-2-Studie wurde gezeigt, dass Bevacizumab sicher auch mit anderen Partnern wie FOLFOX oder CAPOX kombiniert werden kann (18). In der Zweitlinientherapie wurde Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX4 getestet. In der ECOG-3200-Studie wurden Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Irinotecan-haltiger Erstlinientherapie entweder mit FOLFOX4 allein oder in Kombination mit Bevacizumab (10 mg pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen) behandelt. Das Gesamtüberleben war unter der Kombinationstherapie länger (12,5 Monate vs. 10,7 Monate). In einer Zwischenanalyse wurde auch in dieser Studie über ein erhöhtes Risiko für Blutungen, arterielle Hypertonie und Neurotoxizität unter Therapie mit Bevacizumab berichtet (19).

Bisher konnte keine gute Wirksamkeit einer Monotherapie mit Bevacizumab gezeigt werden, sodass vor allem der Synergismus mit den anderen Substanzen zu der verbesserten Wirkung zu führen scheint.

Cetuximab

Der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ist ein membranständiges Glykoprotein mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität. EGFR ist Teil der ErbB-Rezeptorenfamilie, welche HER-1 (EGFR), HER-2, HER-3 und HER-4 umfasst. Der chimäre monoklonale IgG1-Antikörper Cetuximab (Erbix[®]) führt zu einer gezielten

Hemmung des EGFR. Aufgrund der Resultate der BOND-Studie wurde Cetuximab für die Sekundärtherapie des KRK in Kombination mit Irinotecan in der Schweiz zugelassen. Bereits mit Irinotecan vorbehandelte Patienten, die eine Progression unter der Therapie entwickelt hatten, erhielten Irinotecan in Kombination mit Cetuximab oder Cetuximab allein (400 mg/m², gefolgt von 250 mg/m² 1 x wöchentlich). Die Ansprechraten lagen für Irinotecan in der Kombination bei 23% gegenüber 11% (Cetuximab als Monotherapie). Das progressionsfreie Überleben lag entsprechend bei 4,1 Monaten respektive 1,5 Monaten. Eine interessante Beobachtung in der BOND-Studie war die Assoziation der medikamentenassoziierten Hautveränderungen mit dem Gesamtüberleben: Je ausgeprägter die Hautreaktion, desto besser fielen die Ansprechraten und das Überleben aus (20). Im letzten Jahr wurden Zwischenresultate verschiedener noch laufender Studien veröffentlicht, die belegen, dass Cetuximab auch in der Erstlinientherapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin wirksam ist. Durch eine Behandlung mit Cetuximab in Kombination mit FOLFOX4 konnte ein medianes Überleben von 30 Monaten erreicht werden. Bei 25% der primär inoperablen Patienten konnte nach Therapie eine Lebermetastasenresektion durchgeführt werden (21, 22). Die Kombination von Cetuximab mit Irinotecan wurde dann in einer Phase-III-Studie (EPIC) geprüft: Es wurde eine gute Tumorkontrolle und ein signifikantes Downstaging hepatischer Metastasen erreicht, jedoch ohne signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (23). Auch die Kombination von Cetuximab mit Capecitabine und Irinotecan (XELIRI) respektive Oxaliplatin (XELOX) wurde untersucht. Die Ansprechraten unter XELIRI lagen bei 42% und unter XELOX bei 66%, die Tumorkontrolle war in 91% und 93% der Fälle möglich. Die häufigsten Grad-3- bis -4-Toxizitäten waren Diarrhö, Hautveränderungen, Neurotoxizität und Leukopenien (24). *Bevacizumab und Cetuximab stellen eine gute Option für Patienten in der Primär- und Sekundärbehandlung dar und können sowohl mit Irinotecan- als auch Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie kombiniert werden.*

Metastasen Chirurgie und integrierte Behandlungsstrategie

Bereits bei Erstdiagnose haben 25% aller Patienten nachweisbare Metastasen (synchrone Metastasen) und weitere 30% entwickeln solche im Verlauf ihrer Erkrankung (39). Im Fall eines Rezidivs mit zeitlichem Abstand von der Primäroperation (metachrone Lebermetastasen) ist die Leber in 50% der Fälle isoliert betroffen (26). Die Lunge ist das von einer Metastasierung am häufigsten betroffene extraabdominale Organ; auf die Lunge beschränkte, resektable Metastasen, finden sich bei 1 bis 2% aller Patienten (27).

Obwohl es zur Metastasen Chirurgie keine randomisierten Studien gibt, ist diese Therapieoption heute allgemein anerkannt, sofern damit alle Metastasen vollständig entfernt werden können (R0-Resektion). Das Fünf-Jahres-Überleben nach Resektion von KRK-Metastasen der Leber beträgt etwa 30%, nach alleiniger Chemotherapie gibt es kaum Überlebende nach fünf Jahren. Die Chirurgie stellt also die einzige potenziell kurative Option für diese Patienten dar. Am häufigsten handelt es sich dabei um Lebermetastasen. Aber auch Metastasen in den Lungen, den Nebennieren und den Ovarien können chirurgisch entfernt werden, und es kann eine lange Remissionsdauer folgen. Hingegen gelten Metastasen in abdominalen Lymphknoten oder im Peritoneum als Kontraindikation für eine Chirurgie. Im Einzelfall sollte möglichst frühzeitig ein interdisziplinäres Konzept aufgestellt werden, das insbesondere festlegt, ob eine potenziell kurative Strategie möglich ist. Die Therapiestrategie ist übersichtsmässig in der *Abbildung* dargestellt.

Metachrone Lebermetastasen, von begrenzter Anzahl und nur in einem Leberlappen lokalisiert, sollen primär operiert werden. Ob sich daran eine «adjuvante» Chemotherapie anschliessen soll, ist kontrovers, da es für diese spezielle Situation bisher keine randomisierten Studien gibt. Trotzdem wird diese postoperative Chemotherapie vielerorts praktiziert, basierend auf den positiven Resultaten der adjuvanten Therapie beim (nodal-positiven) Kolonkarzinom Stadium III. In wenigen Phase-II-Studien wurde auch eine neoadjuvante Chemotherapie bei Pati-

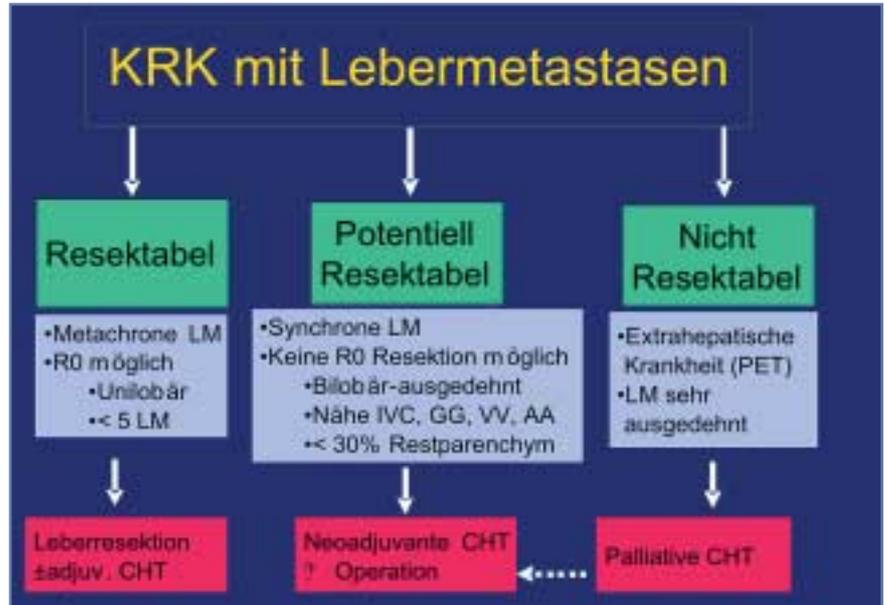


Abbildung: Therapiealgorithmus für Patienten mit metastasiertem KRK.

LM = Lebermetastasen; IVC = Vena cava inferior; GG = Gallengänge; VV = Lebervenen; AA = Leberarterien, CHT = Chemotherapie; PET= Positronen-Emissionstomografie

enten mit resektablen Lebermetastasen geprüft. Die perioperative Morbidität und Mortalität ebenso wie höhergradige Toxizitäten waren gering und das erkrankungsfreie Überleben lag nach zwei Jahren bei über 45% (28, 29). An der Jahresversammlung 2007 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden Resultate einer randomisierten Studie vorgestellt (EORTC 40983). Es handelt sich um eine Phase III-Studie an Patienten mit 1 bis 3 resektablen Lebermetastasen, die entweder nur chirurgisch oder chemotherapeutisch (je 6 Zyklen FOLFOX4) vor und nach Lebermetastasenresektion behandelt wurden. Hauptendpunkt war das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren. Dieses wurde im Chemotherapie-Arm um 7,2% verbessert, wenn man alle Patienten einschliesst ($p = 0,058$) respektive um 9,2%, wenn man nur die rezezierten Patienten betrachtet ($p = 0,025$) (Tabelle 4). Die Chemotherapie und die Operation wurde in der Regel sehr gut vertragen. Bei Patienten mit gutem Performance Status und guter Leberfunktion darf dieses Vorgehen als ein neuer Standard angesehen werden.

Schwieriger ist die Situation bei primär nicht sicher resektabler (potenziell resektabler) Metastasierung in Leber und Lunge. Die Beurteilung der Resektabilität muss durch einen erfahrenen Chirur-

gen erfolgen. Sie berücksichtigt nicht nur die Anzahl und Lokalisation der Metastasen, sondern auch deren Nähe zu zentralen wichtigen Strukturen wie Vena cava inferior, Lebervenen, Gallengängen, Arterien sowie das verbleibende Leberparenchym nach Resektion. Bei gesundem Leberparenchym sollte das Restvolumen mindestens 30% betragen (51). Wenn also die primäre Resektabilität nicht gegeben ist, aber im Falle eines Tumoransprechens erreicht werden könnte (Downstaging), wird eine primäre oder neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt (31, 32). In einer retrospektiven Analyse von 151 Patienten konnten Giacchetti et al. zeigen, dass durch eine Chemotherapie mit 5-FU, FA und Oxaliplatin objektivierbare Ansprechraten von 79% möglich waren. 51% dieser Patienten konnten einer Operation zugeführt, eine R0-Resektion konnte in 38% der Fälle erreicht werden. Das mediane Überleben lag bei den operierten Patienten bei 48 Monaten im Vergleich zu 15,5 Monaten bei nicht operierten Patienten (32). Prospektiv konnte eine Korrelation zwischen Intensität der primären Chemotherapie und der Resektionsrate von Lebermetastasen gezeigt werden (33–36). Dies legt nahe, dass in dieser Situation ein Regime mit möglichst hoher Ansprechraten gewählt werden sollte. Es

Tabelle 3:

Vergleich der Ansprech- und Resektionsraten bei Patienten mit hepatischen Metastasen (Phase-I- bis -II-Studien oder retrospektive Analysen)

Autor	Therapie	Patienten (n)	Ansprechrate (%)	Resektion R0 und R1 (%)
Alberts et al. (33)	FOLFOX	43	51	40
Pozzo et al. (34)	FOLFIRI	40	48	33
Rivoire et al. (47)	FU/FA/Oxal	131	35	25
Ho et al. (35)	FOLFIRI	28	54	11
Quenet et al. (36)	FOLFOXIRI	26	73	54
Masi et al. (50)	FOLFOXIRI	74	72	26
Köhne et al. (49)	FU/FA	216	34	3
	FU/FA/CPT-11	214	64	7
Selzner et al. (48)	HAI	11	54	36
Kemeny et al. (38)	Oxal oder IROX (+ HAI)	36	88	19

HAI = hepatisch-arterielle Infusion mit Floxuridin; Oxal, Oxaliplatin

Tabelle 4:

Ergebnisse der EORTC Intergroup Phase-III-Studie (ASCO 2007)

KRK-Patienten mit 1 bis 3 resektablen Lebermetastasen: Behandlung chirurgisch allein versus Chemotherapie (FOLFOX 4) vor und nach Lebermetastasenresektion

	Anzahl der Patienten unter Chemotherapie plus Chirurgie	Anzahl der Patienten unter alleiniger chirurgischer Therapie	% der Verbesserung des progressionsfreien 3-Jahres-Überlebens	Hazard-Ratio	p-Wert
Alle Patienten	182	182	7,2	0,79	0,058
Alle ausgewerteten Patienten	171	171	8,1	0,77	0,041
Alle resezierten Patienten	151	152	9,2	0,73	0,025

Quelle: Nordlinger B et al.: Peri-operative FOLFOX4-Chemotherapy and Surgery for resectable liver metastases from colorectal cancer. Final efficacy results of the EORTC Intergroup phase III study 40983. Proc. ASCO 2007; LBA # 5.

existieren bislang nur Phase-II-Studien oder retrospektive Analysen, welche die Frage der sekundären Resektabilität nach Chemotherapie geprüft haben (Tabelle 3). Mit den am häufigsten eingesetzten Standardtherapien FOLFOX und FOLFIRI wurden Ansprechraten von 50% und Resektionsraten von 7 bis 40% erzielt (33, 34, 35, 47, 49). Durch eine Primärtherapie mit der Tripple-Kombination FOLFOXIRI (5-FU plus Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan) konnten durch Ansprechraten von über 70% noch 26 bis 54% der Patienten operiert werden (R0 oder R1) (36, 50). In gewissen Zentren wird zudem die gleichzeitige Gabe einer systemischen (intravenösen) Therapie mit der regionalen Verabreichung (via Arteria hepatica über ein implantierbares Pumpensystem)

von Floxuridin-Deoxy-Ribose (FUDR) angeboten. FUDR ist ein Prodrug, welches durch eine hohe hepatische Extraktionsfraktion kaum systemische Toxizität zur Folge hat (48). Die Arbeitsgruppe von N. Kemeny konnte durch systemischen Einsatz von Oxaliplatin kombiniert mit Irinotecan (IROX) und regionale Applikation von FUDR Ansprechraten von 90% mit Resektionsraten von 33% beobachten (38). (Tabelle 3).

Neben den hepatischen können auch pulmonale Metastasen kurativ reseziert werden. Bei Resektion einer solitären Lungenmetastase werden Fünf-Jahres-Überlebensraten von 42 bis 44% beschrieben, bei vollständiger Entfernung von multiplen Herden leben 24 bis 36% der Patienten nach fünf Jahren (39–41).

Subgruppenanalysen zeigen jedoch, dass bei Vorliegen von mehr als drei pulmonalen Metastasen die Langzeitergebnisse nach Metastasenresektion deutlich schlechter sind. Bezüglich chirurgischer Behandlung von isolierten Nebennierenmetastasen existieren nur Einzelfallbeschreibungen oder kleine Serien, in welchen ein Überlebensvorteil bei ausgewählten Patienten dokumentiert wurde (42, 43). Die Indikation zur Operation sollte daher kritisch und unter Beachtung der Gesamtsituation gestellt werden.

Für den Patienten ist es von entscheidender Bedeutung, dass die (potenzielle) Resektabilität auch bei ausgedehntem hepatischem Befall und begrenzter extrahepatischer Metastasierung in einem interdisziplinären Rahmen frühzeitig beurteilt wird.

Für die neoadjuvante Therapie sollte eine hochwirksame Kombinationstherapie gewählt werden, deren Ansprechen engmaschig kontrolliert wird. Der Eingriff ist so frühzeitig wie möglich durchzuführen, da die Chemotherapie auch hepatotoxisch ist und die Verzögerung das Risiko einer sekundären Progression mit sich bringt (52). Das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz wächst bei einer chemotherapeutisch vorbehandelten Leber (53).

Ein weiteres neues Problem stellt eine komplette Remission einzelner oder aller Metastasen dar, die bildgebend und auch intraoperativ nicht mehr lokalisierbar sind. Eine im letzten Jahr durch Benoist et al. veröffentlichte Analyse hat ergeben, dass es selbst im Fall einer kompletten klinischen Remission in 83% der Fälle ohne operative Anschlussbehandlung zu einem Rezidiv am Ort der Remission kommt (39). Diese Resultate unterstreichen, dass Leberareale, die initial einen Tumorbefall aufwiesen, ebenfalls reseziert werden sollten. Eine komplette Remission wird also durch die fehlende Abgrenzbarkeit der Läsionen den Eingriff für den Chirurgen erschweren. Ein europäisches Expertentreffen hat 2006 Empfehlungen für das therapeutische Vorgehen bei hepatisch metastasiertem KRK erarbeitet (44). Entscheidend ist eine interdisziplinäre Beurteilung, ohne die keine Therapie eingeleitet werden sollte. Die Resektion sollte nach Möglichkeit immer ange-

Merksätze

- ▲ FOLFIRI und FOLFOX führen zu vergleichbaren Resultaten und können als derzeitiger Standard für die Primär- oder Sekundärbehandlung gelten.
- ▲ Bevacizumab und Cetuximab stellen eine gute Option in der Primär- und Sekundärbehandlung dar. Sie können sowohl mit Irinotecan- als auch Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie kombiniert werden.
- ▲ Die (potenzielle) Resektabilität, auch bei ausgedehnter hepatischer und begrenzter extrahepatischer Metastasierung, – in einem interdisziplinären Rahmen frühzeitig beurteilt – ist für den Patienten von entscheidender Bedeutung.

strebt werden. Um Patienten unnötige Operationen bei extrahepatisch fortgeschrittener Erkrankung zu ersparen, ist eine verbesserte präoperative Diagnostik erforderlich; insbesondere wird der Einsatz eines PET/CT empfohlen. Trotz diesen neuen Ansätzen wird bei einer Mehrzahl der Patienten mit metastasiertem KRK eine Metastasen Chirurgie nicht infrage kommen. Bei ihnen kommen andere lokale Verfahren infrage wie die Radiofrequenzablation (RFA), die Kryotherapie oder eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) (45, 46). Alle diese Prozeduren haben Einschränkungen, ihre Verfügbarkeit und Expertise variieren je nach Zentrum. Die palliative Chemotherapie sollte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer Verbesserung der Lebensqualität kombinieren. In grossen retrospektiven Analysen hat sich gezeigt, dass diejenigen Patienten am längsten leben, die alle verfügbaren

Therapien auch wirklich erhalten können (54). Ein Therapieprinzip besteht deshalb darin, bei bestehender Tolerabilität alle fünf aktiven Präparate im Lauf der Behandlung zu verabreichen (5-Fluorouracil plus Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und Cetuximab). ▲



Dr. med. Panagiotis Samaras
Klinik und Poliklinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail:
panagiotis.samaras@usz.ch

und



PD Dr. med. Bernhard Pestalozzi
Klinik und Poliklinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail:
bernhard.pestalozzi@usz.ch

Die umfangreiche Quellenliste kann über die Redaktion oder über die Autoren angefordert werden.