

Kurative Therapiekonzepte beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Aktuelle chirurgisch-onkologische Strategien

Trotz hoher Letalität des metastasierten Kolorektalkarzinoms wird durch multimodale Therapiekonzepte heute schon bei 30 bis 50% der Patienten ein Langzeitüberleben erreicht. Lebermetastasen sind die erste und häufigste Metastasenlokalisierung. Aufgrund der chirurgischen Beurteilung zur Resektabilität erfolgen chirurgische Behandlungskonzepte meist unter Einsatz von Chemotherapie- und Antikörpertherapiekombinationen.

STEFAN BREITENSTEIN¹, DANIEL REDING², BEAT MÜLLHAUPT³, BERNHARD PESTALOZZI²



Stefan
Breitenstein



Daniel
Reding



Beat
Müllhaupt



Bernhard
Pestalozzi

Moderne Behandlungskonzepte beim metastasierenden Kolorektalkarzinom basieren auf einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit. Häufig kann heute ein kurativer Behandlungsansatz verfolgt und in bis zu 50% der Fälle ein Langzeitüberleben erreicht werden (1, 2).

Die komplette chirurgische Exzision stellt dabei den Grundpfeiler jedes kurativen Therapiekonzepts dar. Zusätzlich zur Chirurgie hat die systemische onkologische Therapie eine wichtige Bedeutung innerhalb der modernen kurativen interdisziplinären Behandlungsstrategien. Sie kann als neoadjuvante oder perioperative Chemotherapie bei resektablen Tumoren oder als sogenannte Konversionstherapie bei potenziell resektablen Lebermetastasen zur Anwendung kommen. Während Mitte der Neunzigerjahre Fluorouracil das einzige wirksame Zytostatikum beim metastasierten Kolorektalkarzinom war, steht heute für die onkologische Therapie eine ganze Palette von Chemotherapeutika und zielgerichteten Therapien (Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) zur Verfügung. Durch Kombinationstherapien konnten signifikante Fortschritte beim Tumoransprechen sowie eine Verdoppelung des Gesamtüberlebens erzielt werden.

Behandlung bei Lebermetastasen

Die Leber stellt aufgrund des portalen Blutabflusssystems des Darms eine Art Filterorgan bei der hämatogenen Metastasierung dar. Die komplette chirurgische Exzision der Lebermetastase stellt den Grundpfeiler jedes kurativen Therapiekonzepts dar. Leber-

metastasen bei Kolorektalkarzinomen werden, bezogen auf die Resektabilität, in drei Gruppen eingeteilt (Tabelle):

1. primär resektable Metastasen
2. potenziell resektable Metastasen
3. nicht resektable Metastasen.

Resektion von Lebermetastasen

Die Leberchirurgie ist in den vergangenen 30 Jahren wesentlich sicherer geworden, die Mortalitätsrate ist von über 20% auf unter 3% in spezialisierten Zentren gefallen. Die Gründe dafür sind vielschichtig und betreffen Verbesserungen nicht nur der Operationstechniken, sondern auch der anatomischen und physiologischen Kenntnisse, der Bildgebung sowie der intra- und postoperativen Betreuung.

Der Begriff der Resektabilität von kolorektalen Lebermetastasen hat sich verändert. Nachdem noch vor wenigen Jahren die Operationsindikation von multiplen Faktoren wie der Anzahl und Grösse der Lebermetastasen, dem Auftreten von extrahepatischer Tumormanifestation, der Gefässinfiltration und dem Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen im Verhältnis zum Primärtumor abhängig gemacht wurde (3), basiert die moderne Resektabilitätsbeurteilung

- ▲ auf der Evaluation der vollständigen Entfernbarkeit (R0) der Metastasen sowie
- ▲ auf dem Leberrestvolumen, welches postoperativ eine volle Leberresektion gewährleisten muss.

Junge Patienten ohne Erkrankung des peritumoralen Lebergewebes tolerieren eine Lebervolumenreduktion von bis zu 75% (4).

Ist eine Resektion wegen zu kleinem postoperativem Lebervolumen nicht möglich, können präoperativ Behandlungsstrategien eingesetzt werden, welche einerseits die Metastasen verkleinern und andererseits das zurückbleibende Lebervolumen vergrößern. Dazu gehören die präoperative Chemotherapie (systemisch und/oder intraarteriell), welche das Ziel des sogenannten Downsizing sowie der Okklusion eines Portalvenenastes (Abbildung 1) verfolgt. Damit wird eine Hypertrophie des kontralateralen sowie eine Schrumpfung des ipsilateralen Leberlappens erreicht. Solche Interventionen erlauben insbesondere bei bilobären Lebermetastasen, im Rahmen von modernen Behandlungskonzepten, die Tumorbefunde in zwei Schritten chirurgisch zu entfernen (Abbildung 2). Extrahepatische kolorektale Metastasen werden im Rahmen interdisziplinärer Therapiekonzepte zunehmend operativ entfernt. Voraussetzung dafür ist, dass eine vollständige Metastasenresektion (R0-Resektion) möglich ist.

Perioperative Chemotherapie

Im metastasierten Stadium eines Kolorektalkarzinoms ist von einer Systemerkrankung auszugehen, weshalb prinzipiell die systemische Chemotherapie zum Einsatz kommen soll.

Die einzigen randomisierten Phase-III-Studiendaten zu diesem Thema basieren auf der EORTC-40983-Studie (5): 364 Patienten mit 1 bis 4 resektablen Lebermetastasen erhielten entweder sechs FOLFOX4-Zyklen (prä- und postoperativ) oder wurden der Resektion ohne Chemotherapie unterzogen. In der Analyse der resezierten Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nach drei Jahren von 9,2%.

Die postoperative Komplikationsrate war im Chemotherapiearm mit 25% im Vergleich zu 16% im alleinigen Resektionsarm leicht erhöht (p = 0,004); die Komplikationen waren im Allgemeinen jedoch gut beherrschbar und vorübergehend. Insgesamt war die postoperative Mortalität durch die Chemotherapie nicht erhöht. Erwähnenswert ist, dass in dieser Studie nicht eine perioperative mit einer postoperativen Chemotherapie verglichen wurde. In den meisten Zentren wird heute –

Tabella:
Einteilung der Patienten mit Lebermetastasen

primär resektabel	potenziell resektabel	nicht resektabel
Lebermetastasenresektion möglich (R0) mit genügend verbleibendem Lebervolumen (> 25%)	bilaterale Metastasen: R0-Resektion mit genügend verbleibendem Lebervolumen nach Vorbehandlung potenziell möglich, zusätzlich limitierte extrahepatische Tumormanifestation (R0-Resektion möglich)	bilobäre Metastasen mit ungenügendem verbleibendem Lebervolumen oder ausgedehnte extrahepatische Metastasierung (keine R0-Resektion möglich)

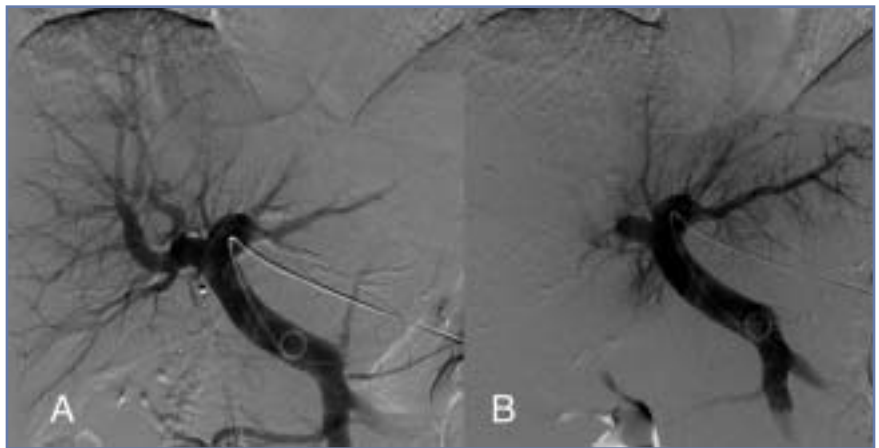


Abbildung 1: Perkutane Portalvenenembolisation rechts (A vor Embolisation, B nach Embolisation)

insbesondere bei multiplen, resektablen kolorektalen Lebermetastasen – mit perioperativen Chemotherapiekonzepten behandelt.

Bei *solitärer Lebermetastase*, insbesondere einer kleinen Läsion (Grösse < 3 cm), kann gemäss den aktuellen ESMO-Guidelines (6) sowie aufgrund einer grossen retrospektiven Analyse von Adam et al. (7) eine Leberresektion ohne neoadjuvante Chemotherapie in Erwägung gezogen werden.

Zur Frage der *adjuvanten Chemotherapie* nach Leberresektion existieren nur wenige prospektive Daten. Die grösste Studie zu dieser Frage randomisierte 173 Patienten mit komplett resezierten Lebermetastasen entweder zu adjuvanter Chemotherapie mit 5-FU/Leucovorin oder alleiniger Beobachtung (8). Es zeigte sich dabei nur ein Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens nach vier Jahren mit adjuvanter Chemotherapie (57% vs. 47%). Allerdings entsprach die Zusammensetzung der adjuvanten Chemotherapie in der betreffenden Stu-

die nicht dem heutigen Standard einer oxaliplatinbasierten Chemotherapie (9). Allerdings existieren bis heute auch keine randomisierten kontrollierten Studiendaten, die für eine bestimmte Chemotherapiekomination nach kurativer Lebermetastasenresektion sprechen. Aktuell wird in den meisten Fällen nach kompletter Metastaseektomie der Leber eine adjuvante oxaliplatinbasierte Chemotherapie über sechs Monate empfohlen, insbesondere in Fällen, die nicht neoadjuvant behandelt wurden.

Konversionstherapie Systemische Chemotherapie

Bei den sogenannten *potenziell resektablen Lebermetastasen* ist eine vollständige Tumorentfernung erst sekundär, nach gutem Ansprechen auf eine Chemotherapie, möglich. Adam et al. analysierten die Daten von über 1000 primär nicht operablen Patienten mit Lebermetastasen, welche eine präoperative Chemotherapie erhielten (70% FOLFOX, 30% FOLFIRI). Es konnte bei 12,5% der

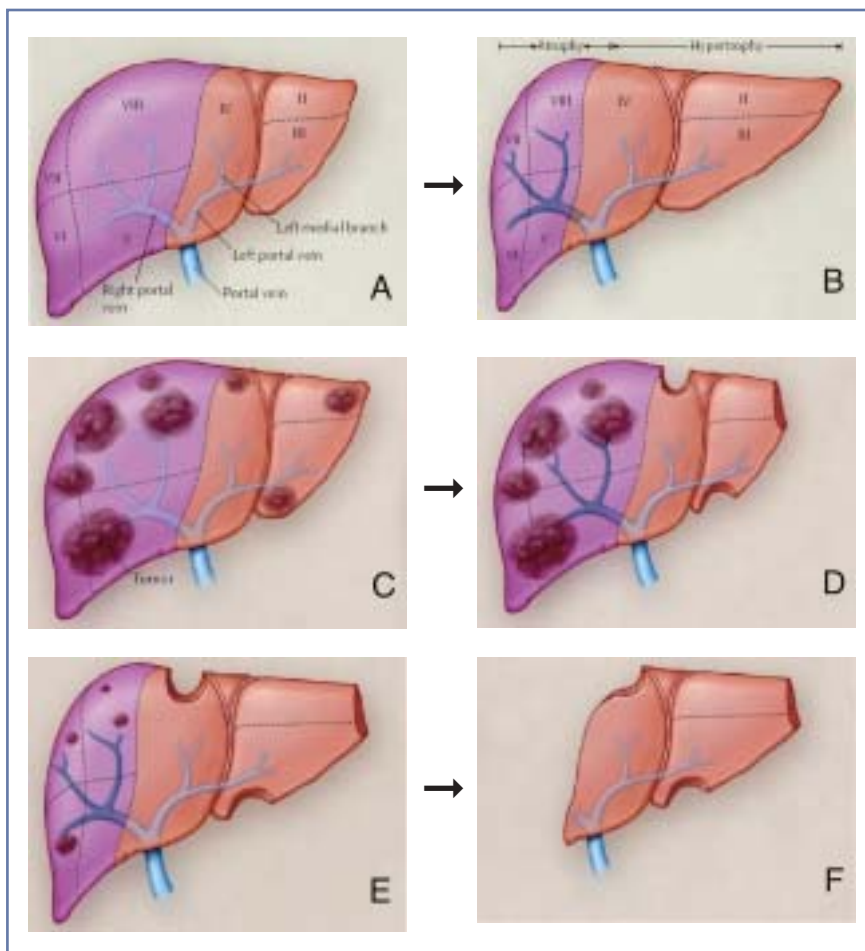


Abbildung 2: Prinzipien der kurativen Behandlungsstrategie bei bilobären Lebermetastasen mit Portalvenenokklusion, Chemotherapie und Resektion

- A: Normale Leber
- B: Okklusion der rechten Portalvene
- C: Leber mit multiplen Metastasen
- D: Leber mit Metastasenentfernung links und Portalvenenligatur rechts
- E: Hypertrophie des linken Leberlappens und Verkleinerung der Metastasen nach Chemotherapie
- F: Hemihepatektomie rechts

Patienten sekundär eine Metastasenresektion erfolgen, das Fünf-Jahres-Überleben lag bei 33% (10).

Generell gilt, eine besonders effektive Chemotherapie anzustreben, da gezeigt werden konnte, dass ein hoher pathologischer Regressionsgrad mit einem verlängerten krankheitsfreien Intervall assoziiert ist (11). Zudem besteht eine positive Korrelation zwischen Ansprechrate und Resektionsrate (12). Bei *synchronen Lebermetastasen* steht heute aufgrund einer Studie aus Genf die sogenannte inverse Behandlungsstrategie zur Diskussion. Dabei kommt die klassische Reihenfolge (Operation des Primärtumors, dann Operation der Metastasen, schliesslich Chemotherapie) umgekehrt zur Anwendung (Chemotherapie, dann Operation der Lebermeta-

stasen, schliesslich Operation des Primärtumors). Dieses Konzept basiert auf der Überlegung, dass in erster Linie die Lebermetastasen entfernt werden, da diese grundsätzlich für das Überleben von grösserer Bedeutung sind als der Primärtumor. Insbesondere bei fortgeschrittener Lebermetastasierung scheint diese Therapieoption attraktiv (13).

Die Kombination aus drei Zytostatika – 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan (FOLFOXIRI) – führt in der Erstlinientherapie zu einer Verbesserung der Ansprechrate, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens verglichen mit FOLFIRI (14). Zudem erhöht sich die R0-Resektionsrate auf 36% mit FOLFOXIRI gegenüber 12% mit FOLFIRI bei Metastasen, die auf die Leber beschränkt sind. Die zytostatische Tripeltherapie führt zu einer signifikant

erhöhten Rate der Grad-3- bis -4-Neuropathien und -Neutropenien. Bei jüngeren Patienten sowie Patienten mit gutem Allgemeinzustand ist eine solche Kombination jedoch durchaus durchführbar.

Kombinationen mit zielgerichteter Therapie

Die Effektivität der etablierten Chemotherapiekombinationen FOLFOX und FOLFIRI wurde prospektiv mit und ohne Cetuximab untersucht. In der OPUS-Studie zeigte der Einsatz von Cetuximab mit FOLFOX bei Patienten mit Wildtyp-K-RAS-Status eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate von 37% auf 61%; die Resektionsrate erhöhte sich bei den Patienten mit Wildtyp-K-RAS-Status von 4,1% auf 9,8% (15). Die CRYSTAL-Studie war eine grosse Phase-III-Studie, welche je 599 Patienten mit potenziell resektablen Lebermetastasen in der Erstlinienbehandlung einschloss (16). Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate von 38,7% auf 46,9%, die Resektionsrate erhöhte sich von 1,7% auf 4,8%; wiederum war der Benefit limitiert auf Patienten mit Wildtyp-K-RAS-Status. Die CELIM-Studie verglich Cetuximab und FOLFOX oder FOLFIRI in der präoperativen Behandlung. Es zeigten sich Ansprechraten von 85% und 66% im FOLFOX- beziehungsweise FOLFIRI-Arm, die Resektionsraten betragen 40% mit FOLFOX und 43% mit FOLFIRI (17). Aufgrund dieser hohen Ansprechraten sind wir der Ansicht, dass bei Wildtyp-K-RAS-Status der Einsatz von Cetuximab vorteilhaft ist.

Hinsichtlich der Kombination einer *zweifachen Chemotherapie mit Bevacizumab* ist die Datenlage aktuell weniger konklusiv. Die Studie von Hurwitz et al. zeigte in der Kombination von IFL mit Bevacizumab eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate von 34,5% auf 44,8% (18), allerdings ist das IFL-Regime aufgrund der Toxizität weitgehend verlassen worden. In der N016966-Studie wurden jeweils XELOX oder FOLFOX mit Bevacizumab oder Placebo kombiniert. Hinsichtlich der Ansprechrate war zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen (47% vs. 49%); für die Resektionsraten zeigte sich ein Trend zur Verbesserung in der Kombination mit Bevacizumab (6,3% vs. 4,9%) (19). Wann

die Bevacizumabtherapie präoperativ zu stoppen ist, ist nicht ganz klar. Üblicherweise wird das Bevacizumab 4 bis 6 Wochen vor der Operation abgesetzt.

Intraarterielle Chemotherapie

Die Applikation von Chemotherapie direkt in die Arteria hepatica (hepatic artery infusion [HAI]) wird seit über 50 Jahren untersucht. Da Lebermetastasen in erster Linie arteriell versorgt werden, erscheint dieses Prinzip besonders attraktiv (20). Das am häufigsten intraarteriell verwendete Zytostatikum ist Floxuridin (FUDR), ein aktiver Metabolit von 5-Fluorouracil (21). Im Gegensatz zu 5-Fluorouracil wird FUDR im First-Pass-Effekt weitgehend aus der Zirkulation entfernt und führt deshalb zu keinen systemischen Nebenwirkungen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse verglich die Effektivität von HAI mit systemischer Chemotherapie. Dabei zeigte sich in der Patientengruppe mit HAI-Therapie trotz erhöhter Resektionsrate kein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (22). Bisher gibt es keinen randomisierten Vergleich von HAI plus Chemotherapie gegenüber moderner Chemotherapie. Eine eigene Analyse an 23 Patienten in der Zweit- oder Drittlinientherapie mit FUDR-HAI und modifizierter FOLFOX-Chemotherapie zeigte die Durchführbarkeit und Sicherheit dieser Behandlung. Es zeigten sich Ansprechraten von 23%; zu einer sekundären Resektion kam es bei 8 von 23 Patienten, davon immerhin 4 R0-Resektionen (23).

Basierend auf diesen Daten erachten wir die kombinierte regionale und systemische Chemotherapie als Behandlungsoption insbesondere bei vorbehandelten Patienten.

Folgerung

Moderne Behandlungskonzepte beim metastasierenden Kolorektalkarzinom basieren auf einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit. Hohe Ansprechraten auf Chemotherapeutika sowie verbesserte chirurgische und interventionelle Therapieansätze haben die Prognose für die Patienten im Verlauf der vergangenen zwei Jahrzehnte relevant verbessert, häufig kann ein kurativer Behandlungsansatz verfolgt werden. Aufgrund der chirurgischen Resektabilitätsbeurteilung

werden Lebermetastasen in drei Gruppen eingeteilt. Multiple primär resektabel kolorektale Lebermetastasen werden häufig neoadjuvant chemotherapiert, solitäre Metastasen hingegen werden häufig primär reseziert. Der Einsatz von Cetuximab vorzugsweise mit FOLFIRI stellt bei potenziell resektablen Tumoren und gleichzeitig Wildtyp-K-RAS-Tumoren die Therapie der Wahl dar. Im Falle von mutiertem oder unbekanntem K-RAS-Status empfehlen wir den Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX. ▲

PD Dr. med. Stefan Breitenstein¹

(Korrespondenzadresse)

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

E-Mail: stefan.breitenstein@usz.ch

sowie

Dr. med. Daniel Reding², PD Dr. med. Beat Müll-

haupt³, Prof. Dr. med. Bernhard C. Pestalozzi²

¹Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie,

²Klinik für Onkologie, ³Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich

Quellen:

1. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS.: Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007; 109(4): 718–26.
2. Tomlinson JS, Jarnagin WR, et al.: Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4575–80.
3. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J.: Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8490–99.
4. Clavien PA, Petrowsky H, et al.: Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1545–59.
5. Nordlinger B, Sorbye H, et al.: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer. *Lancet* 2008; 371: 1007–16.
6. Nordlinger B, Van Cutsem E, et al.: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20(6): 985–92.
7. Adam R, Bhangui P, Poston G, et al.: Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg*; 252(5): 774–87.
8. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 4976–82.
9. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant

treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2343–51.

10. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. *Ann Surg* 2004; 240(4): 644–57; discuss. 657–48.

11. Rubbia-Brandt L, Giostra E, et al.: Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 299–304.

12. Folprecht G, Grothey A, et al.: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16(8): 1311–19.

13. Mentha G, Majno PE, et al.: Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93(7): 872–78.

14. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al.: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1670–76.

15. Bokemeyer C, Bondarenko I, et al.: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 663–71.

16. Van Cutsem E, Kohne CH, et al.: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408–17.

17. Folprecht G, Gruenberger T, et al.: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 38–47.

18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–42.

19. Saltz LB, Clarke S, et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–19.

20. Sullivan RD, Norcross JW, et al.: Chemotherapy of Metastatic Liver Cancer by Prolonged Hepatic-Artery Infusion. *N Engl J Med* 1964; 270: 321–27.

21. Ensminger WD.: Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy: pharmacologic principles. *Semin Oncol* 2002; 29(2): 119–25.

22. Mocellin S, Pilati P, Lise M, Nitti D.: Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J Clin Oncol* 2007; 25(35): 5649–54.

23. Samaras P, Breitenstein S, Haile SR, et al.: Selective Intra-arterial Chemotherapy with Floxuridine as Second- or Third-Line Approach in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; DOI 10.1245/s10434-010-1505-2.