

Kolonkarzinom: aktueller Stand

Bernard Chevaux

Hopital Riviera-Chablais, Vevey

Quintessenz

- Das Kolorektalkarzinom (CRC) ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in der Schweiz.
- Die durch das CRC bedingte Mortalität kann durch verschiedene Früherfassungsmethoden gesenkt werden.
- Adjuvante Chemotherapie verbessert die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom Stadium II mit hohem Risiko sowie beim Stadium III.
- Ein erheblicher Teil der Patienten mit metastasiertem CRC kann von einer multimodalen Therapie mit kurativer Intention profitieren.
- Die Fortschritte der systemischen Chemotherapie haben eine deutliche Verbesserung der Überlebensdauer der Patienten mit metastasiertem CRC gebracht.

Epidemiologie

Das Kolonkarzinom ist zusammen mit dem Rektumkarzinom, mit welchem es die gleichen pathologischen Charakteristika teilt, weltweit die vierthäufigste Krebstodesursache (mehr als 600 000 Todesfälle/Jahr, 8% der Krebstodesfälle) [1]. In der Schweiz werden jährlich etwa 4000 neue Fälle von Kolorektalkarzinom (CRC), davon $\frac{2}{3}$ im Kolon, diagnostiziert, und etwa 1600 sterben daran [2]. Inzidenz und Mortalität (auf 100 000 Einwohner pro Jahr) des CRC betragen in der Schweiz 29,7 bzw. 10,5 bei den Frauen sowie 48,8 bzw. 18,3 bei den Männern [2].

Die Inzidenz des CRC variiert stark (bis zu einem Faktor von >10) je nach geographischem Gebiet, mit der höchsten Inzidenz in den westlichen Ländern (Europa, Nordamerika, Australien), wo fast 60% der Fälle des CRC diagnostiziert werden. Diese Inzidenzunterschiede sind Ausdruck unterschiedlicher Risikofaktoren-Exposition, speziell alimentären und Umweltfaktoren, auf dem Boden genetisch determinierter Anfälligkeit.



Bernard Chevaux

Ätiologie und Risikofaktoren

Die meisten Kolonkarzinome entwickeln sich aus Adenomen, deren Latenzzeit für Patienten ohne hereditäres Syndrom um die zehn Jahre herum geschätzt wird [3]. Die Mehrzahl der Kolonkarzinome tritt sporadisch auf. Das Risiko erhöht sich auf das Doppelte, wenn ein Verwandter ersten Grades an einem CRC erkrankt ist [4]. Wenn 2 Verwandte ersten Grades oder der Indexfall vor

dem 50. Altersjahr erkrankt sind, erhöht sich das Risiko weiter [4]. Bei etwa 5% der Fälle liegt ein hereditäres Syndrom mit nachweisbarer genetischer Veränderung vor, die Familienanamnese ist jedoch bei fast 25% der Patienten positiv, was eine genetische Komponente oder eine gemeinsame Exposition zu Risikofaktoren oder eine Kombination von beidem vermuten lässt. Die beiden häufigsten verantwortlichen hereditären Syndrome für ein CRC sind das Lynch-Syndrom (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer [HNPCC]) sowie die FAP (Familial Adenomatous Polyposis) – sie sind für 3–5% bzw. <1% der Fälle von CRC verantwortlich. Entzündliche Dickdarmerkrankungen (Colitis ulcerosa und M. Crohn) erhöhen das Risiko um das 5- bis 15-Fache, je nach Ausdehnung, Dauer und Aktivität der Krankheit [5]. Alter und männliches Geschlecht sind ebenfalls nachgewiesene Risikofaktoren, desgleichen Adipositas, Diabetes und Tabakkonsum. Gewisse Ernährungsfaktoren sowie regelmässige körperliche Aktivität scheinen protektiv zu wirken.

Prävention und Früherfassung

Trotz Daten, die eine signifikante Senkung des Risikos für CRC durch Chemoprävention mit Azetylsalizylsäure [6, 7] oder durch hormonale Substitutionsbehandlung bei Frauen in der Menopause zeigen [8], kommen solche Behandlungen wegen ihrer möglichen Nebenwirkungen als primäre Prävention nur für Personen mit spezifischem Risiko in Frage. Observationelle Studien legen den Schluss nahe, dass Vitamin D zur Chemoprävention von CRC in Frage kommen könnte [9]. Diese Befunde müssen jedoch noch in randomisierten Studien bestätigt werden.

Dank der relativ hohen Prävalenz, dem Vorliegen präkanzeröser Veränderungen und der guten Prognose der im Frühstadium erfassten Tumoren gehört der Dickdarmkrebs zu den Tumoren, bei denen Screening-Untersuchungen sinnvoll sind. Die Mortalität an CRC lässt sich in Populationen mit mittlerem Risiko nachweislich durch verschiedene Früherfassungsmethoden senken. Ein mittleres Risiko liegt bei der Allgemeinbevölkerung von über 50 Jahren ohne spezielle Risikofaktoren für CRC vor.

Randomisierte Studien und Metaanalysen zeigten eine Senkung der CRC-Mortalität von 15 bis 32% durch Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl [10, 11], ohne Senkung der Gesamtmortalität [11], und von grösserordnungsmässig 28 bis 50% durch Sigmoidoskopie, verbunden mit einer Inzidenzsenkung von 18 bis 32% [12].

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte in Zusammenhang mit dem vorliegenden Beitrag deklariert.

Observationelle Studien lassen eine noch stärkere Senkung von Inzidenz und Mortalität durch Früherkennung mittels Koloskopie vermuten [13]. Die Forschung bemüht sich derzeit intensiv, auf dem Nachweis von Tumor-DNA im Stuhl [14] oder auf Biomarkern im Blut, speziell methylierter DNA [15, 16], basierende nicht-invasive Tests zur Früherfassung zu entwickeln. Diese Tests sind jedoch heute bezüglich diagnostischer Performance und Kosten-Nutzen-Verhältnis noch nicht konkurrenzfähig. Eine immer noch aktuelle, 2011 im Schweizerischen Medizin-Forum publizierte Übersicht behandelt die Screening-Methoden für CRC eingehend [17]. Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten halten verschiedene europäische und amerikanische Organisationen folgende Empfehlungen zum Screening bei Personen mit mittlerem Risiko fest: Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ein- bis zweijährlich, Sigmoidoskopie alle 5 bis 10 Jahre, Koloskopie höchstens alle 10 Jahre [17, 18]. In der Schweiz übernimmt seit Juli 2013 die obligatorische Krankenversicherung die Kosten (ohne Befreiung von der Franchise) für die Vorsorgeuntersuchung auf CRC bei Personen zwischen 50 und 69 Jahren. Gedeckt sind die Kosten einer Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl alle zwei Jahre oder einer Koloskopie alle 10 Jahre.

Für Personen mit hohem CRC-Risiko (Adenom oder CRC bei einem Verwandten ersten Grades vor Alter 60 oder 2 Verwandten ersten Grades mit Adenom oder CRC) wird im Allgemeinen eine Vorsorgeuntersuchung durch Koloskopie alle 5 Jahre empfohlen, dies ab 40 Jahren oder einem Alter, das 10 Jahre unter dem Alter des erkrankten Verwandten bei Diagnosestellung liegt [19]. Ein wesentlich strengeres Programm zur Prävention und Früherfassung ist bei Patienten nötig, die an FAP, Lynch-Syndrom oder entzündlichen Darmerkrankungen leiden.

Klinik, Diagnose, Staging

Der Nachweis eines Kolonkarzinoms kann in drei verschiedenen klinischen Situationen erfolgen: Untersuchung wegen verdächtiger Anzeichen und Beschwerden, Diagnose aufgrund einer Vorsorgeuntersuchung bei einem beschwerdefreien Patienten oder – seltener – wegen akuter Komplikationen wie Ileus oder Peritonitis. Symptome und Beschwerden aufgrund des Primärtumors sind oft unspezifisch. Abdominalbeschwerden, Gewichtsverlust, Störungen der Stuhlpassage, Blut im Stuhl, Me-

laena oder Eisenmangelanämie kommen vor. Seltener wird der Dickdarmkrebs in Zusammenhang mit einem infektiösen Leiden, einem intraabdominalen, retroperitonealen oder hepatischen Abszess bei lokalisierter Tumorphorisation oder einer Sepsis aufgrund eines Prozesses im Magen-Darm-Trakt festgestellt.

Bei etwa 20% der Patienten liegen bei Diagnosestellung Metastasen vor. Neben den regionären Lymphknoten sind, mit absteigender Häufigkeit, die Leber, die Lunge und das Peritoneum häufigste Lokalisationen für Metastasen.

Bei Verdacht auf Kolonkarzinom ist (ausser bei akuten Situationen wie Perforation oder Ileus) die Koloskopie die Untersuchung der Wahl. Sie erlaubt die Entnahme von Biopsien, Untersuchung auf synchrone Tumoren sowie Entfernung von Polypen. Typischerweise imponiert das Kolonkarzinom als eine ins Darmlumen hineinragende exophytische oder polypoide Masse mit Ursprung in der Kolonschleimhaut. Wird die Läsion bei der Polypektomie vollständig entfernt, muss die Entnahmestelle markiert werden, damit falls nötig eine Nachresektion an der richtigen Stelle erfolgen kann. Bei obstruierender Läsion muss das restliche proximale Dickdarmstück nach Entfernung des Tumors nachuntersucht werden. Bei der Mehrzahl der CRC handelt es sich um Adenokarzinome. Wichtig ist die Unterscheidung von Tumoren mit lymphozytärer Tumordinfiltration, muzinösen und Siegelringzellkarzinomen, die oft mit einer Mikrosatelliteninstabilität und Lynch-Syndrom einhergehen [20]. Standardmässige Untersuchung zur Ausdehnung ist das thorako-abdominale CT mit Kontrastmittelinjektion. Ein Leber-MRI mit Kontrastmittel wird in Fällen empfohlen, bei denen im CT Verdacht auf eine Lebermetastasierung besteht, weil damit Lebermetastasen besser erfasst und Läsionen von weniger als 1 cm besser dargestellt werden können [21]. Zum initialen Staging ist das FDG-PET/CT nicht indiziert. Wegen der im Vergleich zum CT besseren Sensitivität bei der Erfassung extrahepatischer Metastasen [22] lassen sich damit jedoch die Patienten, bei denen eine Resektion einer isolierten Lebermetastase in Frage kommt, besser selektionieren und die Anzahl nichttherapeutischer Laparotomien reduzieren [23].

Die Messung von Tumormarkern, vor allem CEA (Carcino Embryonic Antigen), ist als Screening oder diagnostische Methode wegen der schlechten Sensitivität nicht zu empfehlen. In der Nachsorge, nachdem die Diagnose einmal gestellt ist, hat sie aber einen gewissen Wert. Das CEA wird also vor dem chirurgischen Eingriff gemessen; bleibt eine Normalisierung nach dem Eingriff aus oder steigen die Werte in der Folge wieder an, kann dies ein Anzeichen dafür sein, dass Residuen zurückgeblieben sind oder ein Rezidiv vorliegt.

Das Tumorstadium wird anhand der 7. Auflage der TNM-Klassifikation definiert [24], die vereinfacht in Tabelle 1 [☞](#) aufgeführt ist.

Aufgrund der Initialabklärung können sich 3 onkologische Situationen ergeben:

- Kolonkarzinom im sehr frühen Stadium «karzinomätöser Polyp», wo eine endoskopische Resektion genügt.
- Lokalisiertes Kolonkarzinom in der Dickdarmwand mit oder ohne Befall der regionären Lymphknoten,

Tabelle 1

Vereinfachte TNM-Klassifikation des Kolonkarzinoms (nach [24]).

TNM-Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
Stadium I	T1–T2 N0 M0 74–78%
Stadium II	T3–T4 N0 M0 37% (IIC) – 58% (IIB) – 67% (IIA)
Stadium III	N+ 28% (IIIC) – 46% (IIIB) – 73% (IIIA)
Stadium IV	M+ 6%

T1 = Infiltration der Submukosa; T2 = Infiltration der Muscularis propria; T3 = Infiltration über die Muscularis propria hinaus in die perikolorektalen Gewebe; T4 = Infiltration des viszeralen Peritoneums (T4a), Infiltration von Nachbarorganen (T4b); N+ = regionäre Lymphknotenmetastase(n); M+ = Fernmetastase(n).

das in kurativer Intention mit oder ohne adjuvante Chemotherapie chirurgisch behandelt wird.

- Metastasierendes Kolonkarzinom, meist palliativ behandelt, wobei es aber auch hier wesentlich darauf ankommt, die Patienten zu identifizieren, bei denen eine multimodale Therapie (Chemotherapie, Chirurgie) mit kurativer Intention in Frage kommt.

«Karzinomatöser Polyp»

Von einem sog. malignen Polypen spricht man, sobald ein invasives Karzinom (karzinomatöse Zellen, die in die Submukosa infiltrieren [pT1]) vorliegt, das, im Gegensatz zum Carcinoma in situ, potentiell regionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen bilden kann. Es hängt von verschiedenen histologischen Faktoren ab, inwieweit nach der initialen endoskopischen Resektion noch eine onkologische chirurgische Resektion nötig ist. Bei gestielten Polypen mit einem Karzinom Grad 1 oder 2 ohne Infiltration in die Lymphgefäße und tumorfreiem Resektionsrand darf man es bei der endoskopischen Resektion belassen. Die Resektionsstelle muss in diesem Fall nach 3 Monaten endoskopisch kontrolliert werden. Bei Karzinomen mit signifikantem Risiko von Residuen oder Lymphknotenmetastasen (Grad >2, Infiltration in die Lymphgefäße, unvollständige Resektion oder fragmentierter Polyp, Infiltration des unteren Drittels der Submukosa, sessiler Polyp, «Tumor Budding») [25, 26] ist eine chirurgische Resektion indiziert. Die Empfehlungen der Schweiz. Gesellschaft für Gastroenterologie zur Nachsorge nach Polypektomie finden sich unter: http://www.sggssg.ch/uploads/media/02_NaSo_Polypekt_f.pdf.

Lokalisierte Tumorerkrankung

Chirurgie

Die einzige kurative Therapie für lokalisierte Kolonkarzinome ist die chirurgische Resektion. Das Ziel der Behandlung besteht in einer vollständigen Resektion des Tumors und des Lymphdrainage-Gebiets des befallenen Kolonsegments. Die Sicherheitsabstände bei der Resektion müssen proximal und distal mindestens 5 cm betragen [27]. Die Ausdehnung der Resektion hängt von der Tumorlokalisation, aber auch von der Gefässversorgung des Kolons ab. Bei Tumoren im Zökum und Colon ascendens wird in der Regel eine Hemikolektomie rechts

vorgenommen, bei Tumoren an der Flexura hepatica und im proximalen Colon transversum eine erweiterte Hemikolektomie rechts, bei Tumoren im distalen Colon transversum, Colon descendens und proximalen Sigmoid eine Hemikolektomie links und im Sigmoid eine Sigmoidektomie. Bei erfahrenen Operateuren ist die assistierte laparoskopische Resektion der offenen Chirurgie bezüglich onkologischer Prognose (Überleben und Häufigkeit von Rezidiven) ebenbürtig [28]. Diese Technik sollte daher bei allen Patienten ohne früheren grösseren chirurgischen Eingriff im Abdomen mit nichtobstruierendem, nichtperforiertem Tumor ohne Infiltration der Nachbarorgane erwogen werden. Bei den meisten Patienten kann die Kontinuität durch primäre Anastomose wiederhergestellt werden. Eine vorübergehende Kolo-stomie oder Ileostomie kann aber manchmal nötig werden, vor allem bei Tumorperforation und diffuser Peritonitis.

Adjuvante Chemotherapie


Das Ziel der postoperativen (adjuvanten) Chemotherapie besteht in der Ausmerzung von residuellen Mikrometastasen zur Verringerung des Rezidivrisikos und Verbesserung der Heilungsrate. Bei Patienten mit Kolonkarzinom Stadium III lässt sich durch adjuvante Chemotherapie mit Fluoropyrimidin und Oxaliplatin während 6 Monaten eine Verminderung des relativen Mortalitätsrisikos um grössenordnungsmässig 20% erreichen [29, 30]. Am häufigsten verwendete Schemata bei dieser Indikation sind eine Kombination von 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin (FOLFOX) sowie eine Kombination von Capecitabin (Xeloda®, orale Vorläufer von 5-FU) und Oxaliplatin (XELOX). Mit dieser Chemotherapie sollte idealerweise innert 8 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff begonnen werden, eine weitere Verzögerung geht mit einer deutlichen Steigerung der Mortalität einher [31]. Besondere Aufmerksamkeit muss der Möglichkeit einer toxischen peripheren Polyneuropathie wegen Oxaliplatin geschenkt werden. Im Übrigen lassen mehrere Studien vermuten, dass Oxaliplatin bei über 70-jährigen Patienten weniger oder überhaupt keinen Nutzen bringt [32, 33], so dass man bei diesen Patienten auch eine Monotherapie mit Fluoropyrimidin vertreten könnte. Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom Stadium II ist der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie umstritten (Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate höchstens um 5%). Dasselbe gilt bei dieser Patientengruppe für eine allfällige Anwendung von Oxaliplatin. Die wichtigsten Gesellschaften für medizinische Onkologie (ESMO in Europa, ASCO in den USA) empfehlen die Anwendung prognostischer Faktoren, um die Patienten mit hohem Rezidivrisiko zu identifizieren (Tab. 2 ). Liegen einer oder mehrere Risikofaktoren für ein Rezidiv vor, gilt das im Allgemeinen als Indikation für eine adjuvante Chemotherapie, meist als Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin), dies nach Besprechung mit dem Patienten über potentielle Risiken und erwarteten Nutzen der adjuvanten Behandlung. Im Übrigen lässt sich bei Tumoren Stadium II mit einer Untersuchung des Kolonkarzinoms auf Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite-high-Tumoren [MSI-H]) eine Patientengruppe mit sehr günstiger Prognose abgrenzen [34, 35],

Tabelle 2

Klinisch-pathologische Faktoren, die einen «Hochrisikotumor» Stadium II definieren.

<12 Lymphknoten im Resektat identifiziert

Tumor T4

Wenig differenzierter Tumor

Tumordinfiltration der Lymphgefäße

Perineurale Tumordinfiltration

Perforation

Obstruktion

bei denen ein Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie unwahrscheinlich ist.

Trotz ihrer Wirksamkeit bei metastatischen Tumoren ist ein Nutzen von Irinotecan, Bevacizumab (Avastin®) sowie anti-EGFR-Antikörper (Epidermal Growth Factor Receptor: Cetuximab [Erbix®]) und Panitumumab (Vectibix®) als adjuvante Therapie nicht erwiesen.

Tabelle 3 fasst die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie zum Follow-up bei Patienten, die mit kurativer Intention wegen CRC behandelt worden sind, zusammen.

Metastasiertes Kolonkarzinom

Die Fortschritte des letzten Jahrzehnts in der Anwendung der systemischen Chemotherapie haben zu einer deutlichen Verbesserung der medianen Überlebensdauer bei Patienten mit metastasiertem CRC geführt. So hat sich die globale mediane Überlebensdauer in Phase-III-Studien von 11 bis 12 Monaten in der Zeit, als nur 5-FU zur Verfügung stand, auf über 24 Monate in den neuesten Studien erhöht, in denen eine Zweifachtherapie mit Chemotherapeutika zusammen mit einem biologischen Wirkstoff eingesetzt wurde. Trotz aller Fortschritte sind weniger als 10% der nur mit Chemotherapie behandelten Patienten nach 5 Jahren noch am Leben.

Parallel dazu lässt sich mit maximaler chirurgischer Behandlung von Patienten mit umschriebenen Metastasen (meist in der Leber) bei ausgewählten Patientengruppen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20 bis zu 45% erreichen [36, 37]. Es ist daher wichtig, diese etwa 20% der Patienten, die von einer multimodalen Therapie mit kurativer Intention profitieren könnten (Chirurgie, Chemotherapie), zu identifizieren. Dank den erhobenen Befunden kann man die Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom in 3 Gruppen einteilen:

- von Anfang an resezierbar;
- möglicherweise nach Chemotherapie resezierbar;
- nicht resezierbar.

Von Anfang an resezierbar

Bei Karzinomen mit vereinzelt von Anfang an resezierbaren Lebermetastasen behandelt man meist chemotherapeutisch perioperativ mit FOLFOX (3 Monate vor

und 3 Monate nach der Operation). Damit konnte die progressionsfreie 3-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur Chirurgie allein in der EORTC-Studie 40983 um 7,3% verbessert werden [38]. Allerdings fand man bei einer kürzlich durchgeführten Auswertung der neuesten Daten bei einer medianen Follow-up-Dauer von 8,5 Jahren zwar immer noch einen Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben [39]. Eine weitere Möglichkeit besteht in der primären chirurgischen Resektion mit nachfolgender ergänzender Chemotherapie mit FOLFOX wie bei Tumoren Stadium III.

Möglicherweise nach Chemotherapie resezierbar

Patienten mit potentiell resezierbarer Tumorerkrankung sollten, sofern sie medizinisch operabel sind, eine möglichst wirksame Induktionstherapie erhalten, denn je besser der Tumor anspricht, desto eher ist eine Resektion möglich [40].

Damit lässt sich in 12 bis 33% der Fälle eine «Umwandlung» in eine resezierbare Erkrankung erreichen, je nach Fallserie und Definition einer initial nicht resezierbaren Erkrankung [41]. Die Wahl der Induktionstherapie ist umstritten und hängt unter anderem vom Mutationsstatus der Gene k-ras und n-ras ab (siehe Kasten 1). Bei einer Response Rate gem. den RECIST-Kriterien [42] von grössenordnungsmässig 50 bis 70% [41, 43] hält man sich bei solchen Patienten üblicherweise an eine Doppel-Chemotherapie, ergänzt mit einem biologischen Wirkstoff (z.B. Anti-EGFR-Antikörper für Patienten mit k-ras und n-ras wild type), oder eine Dreifachchemotherapie (5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan; FOLFOXIRI).

Unabhängig von der Wahl der Induktionstherapie ist eine rasche radiologische Wirksamkeitskontrolle immer zu empfehlen (im Allgemeinen zwei Monate nach Therapiebeginn), um den chirurgischen Eingriff,

Bessere Auswahl der Patienten, die von Anti-EGFR-Antikörpern profitieren können

Es ist heute allgemein anerkannt, dass bei Patienten, deren Tumor eine Exon-2-aktivierende Mutation des k-ras-Gens aufweist (etwa 40% der metastasierten CRC), eine Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern keinen Nutzen bringt [43, 56].

Im Jahr 2013 wurden wichtige Daten zum prädiktiven Wert (Fehlen eines Nutzens einer Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörpern) von Mutationen in den Exons 3 und 4 des k-ras-Gens und in den Exons 2, 3 und 4 des n-ras-Gens (zu finden bei 16–17% der Patienten ohne Mutation im Exon 2) präsentiert [50, 57]. Diese Daten, obschon retrospektiv, sprechen stark dafür, bei Patienten mit metastasiertem CRC von Anfang an alle ras-Mutationen zu untersuchen, vor allem wegen der ungünstigen Wirkung von Anti-EGFR-Antikörpern auf das Überleben bei Patienten mit Mutationen [57]. Übrigens hat die Mutation des B-raf-Gens diesbezüglich keinen gesicherten Vorhersagewert, obschon es in der gleichen intrazellulären Signalkette liegt. Eine entsprechende Mutation hat prognostische Bedeutung (ungünstig bei Mutation).

Tabelle 3

Empfehlungen zur Nachkontrolle bei Patienten mit CRC nach kurativem chirurgischem Eingriff (Kommentare siehe unter www.sggssg.ch).

	Monate postoperativ						
	6	12	18	24	36	48	60
Klinische Untersuchung und CEA	Vierteljährlich im ersten Jahr		Halbjährlich im 2. und 3. Jahr			+	+
Koloskopie		+				+	
CT von Thorax und Abdomen		+		+	+	+	+
Bei Rektalkarzinom: Sigmoidoskopie und Endosonographie	+	+	+	+			

CEA = Carcino-embryonales Antigen.

sobald die Tumorerkrankung resezierbar erscheint, rechtzeitig zu planen und die potentielle Hepatotoxizität der Chemotherapie (Sinusoidales Obstruktionsyndrom der Leber bei Oxaliplatin [44, 45] und Steatohepatitis bei Irinotecan [45]) möglichst gering zu halten. Es besteht eine Korrelation zwischen der Anzahl Chemotherapiezyklen und postoperativer Morbidität [46]. Auch ein Intervall von weniger als 4 Wochen zwischen Ende der Chemotherapie und leberchirurgischem Eingriff geht mit vermehrten postoperativen Komplikationen einher [47].

Bei resezierbarer Tumorerkrankung wird die Entfernung des Primärtumors und der Metastasen je nach Anzahl und Lokalisation der Metastasen und Sitz des Primärtumors gleichzeitig oder hintereinander durchgeführt. Obschon nur wenige Daten vorliegen, lässt man der chirurgischen Behandlung noch einmal eine Chemotherapie folgen, bis mit der präoperativen Therapie zusammen 6 Monate erreicht sind.

Abbildung 1 zeigt einen Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit einem Kolonkarzinom mit synchronen Metastasen.

Nichtresezierbare Tumorerkrankung

Bei diesen Patienten besteht das Behandlungsziel darin, die allgemeine Lebensdauer zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten. Die 7 derzeit zur Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms verfügbaren Wirkstoffklassen mit ihren Wirkungsmechanismen sind in Tabelle 4 aufgeführt. Einige haben als Monotherapie keine signifikante antitumorale Wirkung und werden üblicherweise in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet (z.B. Oxaliplatin, Bevacizumab).

Erstlinienbehandlung

Die Wahl der Erstlinienbehandlung bei der palliativen Chemotherapie hängt von zahlreichen Faktoren ab, sowohl vom Patienten (Alter, Begleiterkrankungen, Performance Index, Patientenwunsch nach intensiver oder weniger intensiver Therapie usw.) als auch vom Tumor (Sitz der Metastasen, Geschwindigkeit der Progression, Beschwerden, prognostische oder prädiktive Marker [siehe Kasten 1]) und schliesslich vom Wirksamkeits-/Toxizitätsprofil der verwendeten Medikamente (Wahrscheinlichkeit einer Wirkung auf den Tumor, einer Verlängerung des progressionsfreien und des allgemeinen Überlebens, Nebenwirkungen, Kosten). Die Auswahl der Ersttherapie und die Abfolge der verschiedenen Behandlungen müssen somit individuell angepasst werden. Bei Patienten mit weitgehend erhaltenem Allgemeinzustand wird als Erstlinientherapie – unabhängig davon, ob Beschwerden vorliegen oder nicht – im Allgemeinen eine Zweifachchemotherapie eingesetzt (FOLFOX, XELOX oder 5-Fluorouracil und Irinotecan [FOLFIRI]), kombiniert mit einem biologischen Wirkstoff (Anti-EGFR-Antikörper bei Patienten ohne Mutation der sog. «wild-type»-k-ras- und -n-ras-Gene oder Bevacizumab), mit dem Ziel einer klinisch signifikanten Tumorkontrolle. Die Behandlungen des Typs FOLFOX und FOLFIRI haben als Erstlinientherapie eine vergleichbare Wirksamkeit [48]. Die Unterschiede liegen vor allem bei den Nebenwirkungen (kumulative neurologische Toxizität als periphere Polyneuropathie bei Oxaliplatin, Nebenwirkungen des Verdauungstrakts mit Durchfällen bei Irinotecan). Die Wahl eines biologischen Wirkstoffs zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit «ras wild type» ist umstritten. Immerhin scheinen die Daten aus der FIRE-3-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie, in der FOLFIRI-Cetuximab und FOLFIRI-Bevacizumab bei Patienten mit metastasiertem «k-ras wild-type»-CRC verglichen wurden, auf einen Vorteil von FOLFIRI-Cetuximab hinzuweisen (allgemeine Überlebensdauer 28,8 Monate versus 25 Monate; sogar 33 Monate bei k-ras- und n-ras-wild-type-Tumoren [49, 50]). Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass das allgemeine Überleben ein sekundärer Endpunkt war und nur 44% der Patienten im FOLFIRI-Bevacizumab-Arm Cetuximab als Zweitlinientherapie erhielten. Man wartet nun mit einiger Spannung auf die Resultate der American-Intergroup-Studie C80405, in welcher Cetuximab oder Bevacizumab

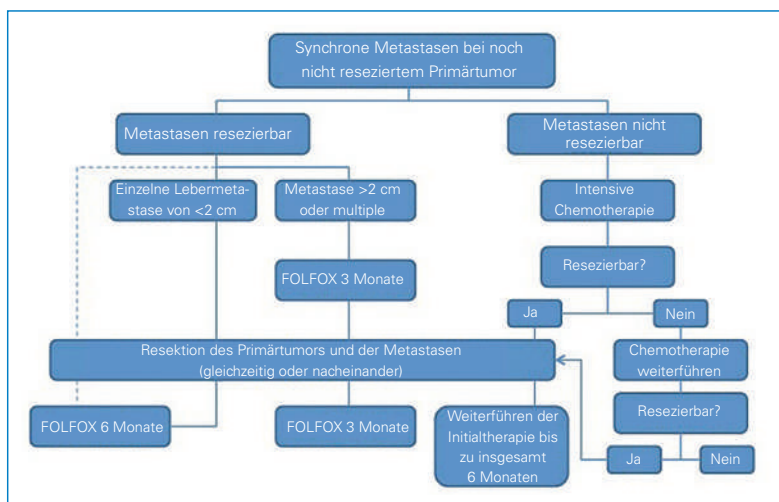


Abbildung 1 Algorithmus zur Behandlung synchroner Metastasen bei Kolonkarzinom. (Nach: Schmoll HF, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012;23:2479–516. © Oxford University Press, Oxford, England, Reproduktion autorisiert.)

Tabelle 4
Wirkungsmechanismen der zur Behandlung des metastasierten CRC verfügbaren Wirkstoffe.

Name	Wirkungsmechanismus/Angriffspunkt
Fluoropyrimidine (5-FU, Capecitabin)	Hemmung der Thymidylat-Synthase und Bildung von fehlerhafter RNA
Irinotecan	Spezifische Hemmung der DNA-Topoisomerase
Oxaliplatin	Inter- und intramolekulare Bindungen zwischen den DNA-Strängen
Cetuximab (Erbix [®]) Panitumumab (Vectibix [®])	Monoklonale Anti-EGFR-Antikörper
Bevacizumab (Avastin [®])	Monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper
Aflibercept (Zaltrap [®])	Rekombinantes, durch Fusion entstandenes Protein, das an VEGF-A, PlGF und VEGF-B bindet
Regorafenib (Stivarga [®])	Hemmer von Proteinkinasen, speziell VEGFR1, -2 und -3

EGFR = Epidermal growth factor receptor; VEGF (A/B) = Vascular endothelial growth factor A/B; PlGF = Placental growth factor; VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor.

zumab in Kombination mit einer FOLFOX- oder FOLFIRI-Chemotherapie als palliative Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem «k-ras wild type»-CRC geprüft werden. Die gleichzeitige Verwendung von Bevacizumab und einem Anti-EGFR-Antikörper ist kontraindiziert, da sich diese Kombination in mehreren Phase-III-Studien als schädlich erwiesen hat [51, 52]. Patienten, deren Allgemeinzustand eine Kombinationsbehandlung mit zwei Chemotherapeutika und einem biologischen Wirkstoff nicht zulässt, wird im Allgemeinen eine Behandlung mit Fluoropyrimidin mit oder ohne Bevacizumab angeboten.

Behandlungsdauer, Behandlung bei Tumorprogression

Während der Chemotherapie wird die Wirksamkeit der Behandlung, soweit keine klinischen oder labormässigen (Anstieg des CEA) Verdachtsmomente für eine Tumorprogression vorliegen, alle 3 Monate radiologisch überprüft.

Da eine die Weiterführung der Behandlung ausschliessende kumulative Toxizität vorkommt, insbesondere die sekundäre periphere Neuropathie bei Oxaliplatin, suchte man nach Möglichkeiten einer intermittierenden Therapie. Da ein gänzlicher Unterbruch der Chemotherapie sich sehr ungünstig auswirken könnte, spricht manches für eine «Erhaltungstherapie», bei der nur das Medikament, das für den Hauptteil der Nebenwirkungen verantwortlich ist, vorübergehend abgesetzt und der Rest der Behandlung weitergeführt wird [53]. Dieses Vorgehen wurde in mehreren Studien untersucht, die letzte dieser Studien war die CAIRO-3-Studie, in welcher der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Capecitabin (Xeloda®) und Bevacizumab (Avastin®) nach 6 Chemotherapiezyklen mit XELOX-Bevacizumab überprüft wurde. Mit diesem Vorgehen – und Wiederaufnahme der Behandlung mit XELOX-Bevacizumab bei Progression – konnte eine Verlängerung der Dauer bis zur ersten Progression um über 4 Monate erreicht werden, und überdies eine nichtsignifikante (HR 0,87, p = 0,16) Verlängerung der allgemeinen Überlebensdauer von 3,5 Monaten [54].

Somit tritt das klassische Modell, wo verschiedene Chemotherapielinien bis zum Auftreten der Tumorprogression eingesetzt wurden, in den Hintergrund zugunsten eines «Behandlungskontinuums» [55], wo in der individualisierten Behandlung abgewechselt wird zwischen Phasen der Erhaltungstherapie und Phasen aggressiverer Behandlung, in denen der Patient erneut mit zuvor bereits wirksamen Medikamenten behandelt wird. Tritt während der Erhaltungstherapie eine Progression der

Die zunehmende Bedeutung der antiangiogenetischen Wirkstoffe

Bevacizumab ist bei Patienten mit metastatischem CRC das am häufigsten in Kombination mit Chemotherapeutika verwendete biologische Agens. In der TML-Studie konnte ein Nutzen einer Weiterführung der Therapie mit Bevacizumab bei Tumorprogression unter Bevacizumab enthaltender Erstlinientherapie gezeigt werden, mit einer medianen Überlebensdauer von 9,8 Monaten unter Chemotherapie allein und 11,2 Monaten unter Chemotherapie + Bevacizumab [58].

Auch Aflibercept (Zaltrap®), ein anderer Angiogenesehemmer, führt zu einer Verbesserung des allgemeinen Überlebens (13,5 Monate in Kombination mit FOLFIRI gegenüber 12,1 Monaten unter FOLFIRI allein) bei Patienten mit Progression nach Chemotherapie auf der Basis von Oxaliplatin [59].

Schliesslich bringt auch Regorafenib (Stivarga®), ein oraler Proteinkinaseinhibitor mit Wirkung v.a. auf VEGF-Rezeptoren 1–3, einen Überlebensvorteil der gleichen Grössenordnung (etwa 6 Wochen, 6,4 gegenüber 5 Monaten) verglichen mit rein supportiver Therapie bei Patienten, die bereits mit allen aktiven Wirkstoffen behandelt worden waren [60].

Erkrankung auf, wird wenn möglich erneut auf die Initialtherapie zurückgegriffen. Kommt es dagegen schon unter der Erstlinientherapie zur Progression, wechselt man bei FOLFOX zur Behandlung mit Irinotecan (FOLFIRI) und umgekehrt. Wenn sich auch die allgemeine Überlebensdauer von Patienten mit metastasiertem CRC verbessert hat, ist die Prognose nach wie vor ungünstig. Grosse Aufmerksamkeit muss der Lebensqualität dieser Patienten geschenkt werden (insbesondere Beherrschung der Nebenwirkungen der palliativen Chemotherapie), und Beschwerden durch die Erkrankung müssen unbedingt frühzeitig in der interdisziplinären palliativen Nachsorge behandelt werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Bernard Chevaux
Hôpital Riviera-Chablais, Site de la Providence
Av de la Prairie 3
CH-1800 Vevey
[bernard.chevaux\[at\]hopitalrivierachablais.ch](mailto:bernard.chevaux[at]hopitalrivierachablais.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.