

Behandlung des kolorektalen Karzinoms

Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Med. Klinik und Poliklinik II, Klinikum Großhadern der Universität München

Das kolorektale Karzinom ist mit 71.000 Neuerkrankungen pro Jahr die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Eine Metastasierung wird bei bis zu 50% der Patienten diagnostiziert und etwa 30.000 Menschen sterben pro Jahr an dieser Tumorerkrankung.

Nach erfolgter Resektion des Darmtumors wird die Mehrzahl der Rezidive innerhalb von drei Jahren festgestellt. Nach 5 Jahren beträgt das Rezidivrisiko nur noch <1.5% pro Jahr.

Bei Hochrisikopatienten mit positivem Lymphknotenstatus (Stadium III) wird eine postoperative, adjuvante Chemotherapie empfohlen. Zudem sollte eine Chemotherapie erwogen werden, wenn im Stadium II ein T4-Tumor, eine Tumorperforation oder ein Ileus (Notfalloperation) vorlag oder wenn weniger als 12 Lymphknoten reseziert werden konnten.

Bei gutem Allgemeinzustand wird eine Kombination aus 5-Fluorouracil (5-FU), Folinsäure (FA) und Oxaliplatin nach dem FOLFOX4-Regime durchgeführt. Bei Patienten mit herabgesetztem Allgemeinzustand sollte dagegen eine orale Chemotherapie mit Capecitabin bevorzugt werden. In jedem Fall wird die adjuvante Therapie über 6 Monate durchgeführt.

Das Vorgehen gestaltet sich anders beim Rektumkarzinom. Hier wird vor allem bei größeren und tiefsitzenden Tumoren noch vor der Operation eine Radiochemotherapie empfohlen.

Diese erhöht zum einen die Wahrscheinlichkeit einer den Schließmuskel erhaltenden Operation, zum anderen wird das Risiko eines Lokalrezidivs vermindert. Im Anschluss an die dann folgende Operation wird über vier Monate wiederum eine adjuvante Chemotherapie mit FUFA gegeben.

Die Behandlungsprinzipien des metastasierten Tumorstadiums gelten gleichermaßen für das Kolon- und Rektumkarzinom. Eine allein auf die Leber bezogene Metastasierung wird bei etwa 30% der Patienten beobachtet. Gleichwohl sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur 10-20% der Lebermetastasen einer primären chirurgischen Resektion (R0-Resektion) zugänglich. Patienten, bei denen eine R0-Resektion erfolgreich durchgeführt werden konnte, haben eine Heilungschance und das 5-Jahresüberleben liegt bei 30-40%. Neuere Daten weisen darauf hin, dass eine perioperative Chemotherapie mit FOLFOX im Vergleich zur primären Operation zu einer deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens beiträgt (HR=0.77). Primär nicht resektable Lebermetastasen können durch eine intensiverte

Chemotherapie, die über einen begrenzten Zeitraum durchgeführt wird, in einen resektablen Zustand überführt werden. Die Evaluation der Resektabilität sowie auch die Entscheidung über die perioperative Therapie sollten in interdisziplinären Tumorboards erfolgen.

Weitere Behandlungsmethoden, die gegenwärtig bei einer Lebermetastasierung erforscht werden, sind die Radiofrequenzablation, die Chemoperfusion der Leber oder die selektive intraarterielle Radionuklid-Therapie (SIRT).

Bei einer nicht resektablen Metastasierung steht die palliative Chemotherapie im Vordergrund. Während allein mit einer FUFA-Behandlung die Überlebenszeiten nur bei einem Jahr lagen, so wurde durch die Einführung der Zytostatika Oxaliplatin und Irinotecan das mediane Überleben auf bis zu 20 Monate verlängert. Eine entscheidende Neuentwicklung stellte der klinische Einsatz von Angiogenese-Inhibitoren wie Bevacizumab dar. In den Zulassungsstudien wurde hier ein Überlebenszugewinn von mehr als 4 Monaten erreicht. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) hemmt und dadurch die Gefäßneubildung in Tumoren verhindert. Auf diese Weise wird einerseits das Tumorwachstum gehemmt und andererseits die Metastasierung behindert. Ein weiterer wichtiger Baustein einer modernen Tumorthherapie ist Cetuximab. Dieser chimäre Antikörper bindet an den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) und hemmt auf diese Weise Prozesse wie das Wachstum der Tumorzelle, die Metastasierung und indirekt auch die Gefäßneubildung. Cetuximab verstärkt die Effektivität der Chemotherapie und konnte gerade bei Resistenzentwicklung gegen Irinotecan eine erneute Empfindlichkeit der Tumorzelle und damit ein erneutes Ansprechen der Tumorerkrankung wiederherstellen. Sowohl Bevacizumab als auch Cetuximab gehören zusammen mit den Chemotherapeutika FUFA, Capecitabin, Oxaliplatin und Irinotecan zu den etablierten Bestandteilen in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Erste Studien weisen darauf hin, dass bei optimaler Therapieführung und voller Ausschöpfung aller therapeutischen Optionen das mediane Überleben die Schallgrenze von 24 Monaten z.T. deutlich überschreiten kann. Panitumumab ist ein voll humaner Antikörper, der gleichfalls gegen den EGFR gerichtet ist. Neuere Daten zeigen, dass die Effektivität dieses Antikörpers vom Kras-Mutationsstatus abhängt. Liegt eine aktivierende Kras-Mutation vor, so hat die EGFR-Hemmung durch den Antikörper keine Wirkung.

Zusammenfassend kann man das metastasierte kolorektale Karzinom in drei große Subgruppen unterteilen. Patienten mit einer potentiell resektablen Erkrankung sollten einer intensiven Kombinationstherapie (ggf. plus Cetuximab) zugeführt werden, um die

Möglichkeit einer kurativen Resektion zu erreichen. Bei einer diffusen Metastasierung und symptomatischer oder rasch progredienter Erkrankung ist eine Kombinationstherapie unter Hinzunahme von Bevacizumab angezeigt. Dagegen können asymptomatische Patienten mit geringer Progressionskinetik einer nebenwirkungsarmen Therapie z.B. mit Capecitabin und Bevacizumab zugeführt werden.