

HEILUNG BEIM METASTASIIERTEN KOLOREKTALKARZINOM?

- **Das Management von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom stellt hohe Anforderungen an die involvierten Fachärzte, die im Rahmen eines Tumorboards den optimalen Behandlungspfad festlegen sollen.**
- **Die Metastasen Chirurgie ist der Hauptpfeiler der Behandlung. Sie ist nur indiziert, falls die Metastasen vollständig entfernt werden können.**
- **Mittels eines zweizeitigen Vorgehens können bilobäre Lebermetastasen in gewissen Fällen kurativ angegangen werden.**
- **Es besteht Evidenz für den Einsatz von Chemotherapie sowohl bei primär nicht resektablen Lebermetastasen (Downsizing) als auch bei primär operablen Lebermetastasen. Die optimale Chemotherapie Sequenz bei resektablen Metastasen wird zurzeit heftig diskutiert.**

Das Kolorektalkarzinom ist in der Schweiz die dritthäufigste diagnostizierte bösartige Erkrankung. Jährlich erkranken rund 4000 Menschen an Darmkrebs, bei rund 1500 Patienten pro Jahr endet die Erkrankung mit dem Tod. Die Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms wurde in den letzten Jahren durch etliche neue Optionen ergänzt, was einerseits die Prognose verbessert, andererseits aber auch eine therapeutische Herausforderung darstellt.

Wann ist der kurative Ansatz sinnvoll?

Etwa 25% der Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen, und weitere 25–35% entwickeln im Verlauf der Krankheit Metastasen. Entgegen der landläufigen Meinung, dass eine metastasierte Situation unheilbar ist, konnte in

zahlreichen Fallserien gezeigt werden, dass durch ein aggressives chirurgisches und chemotherapeutisches Vorgehen im Fall von Lebermetastasen ein Langzeitüberleben erreicht werden kann. Prinzipiell kann davon ausgegangen werden, dass 30–50% der Patienten, bei denen die Metastasen vollständig reseziert wurden, nach fünf Jahren noch leben. Von diesen werden zwei Drittel weitere fünf Jahre überleben. Da es bis anhin nur wenig Evidenz für spezifische Therapiestrategien gibt, ist eine interdisziplinäre



Abb. 1
Ligatur des rechten Pfortaderastes und Resektion einer kleinen Lebermetastase.

Inhalt

- 1 Heilung beim metastasierten Kolorektalkarzinom?
- 5 Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms
- 9 Interdisziplinäre Therapie bei Lungenkrebs
- 13 Das CyberKnife – hochpräzise stereotaktische Radiotherapie

Tempora mutantur

Im Mai 1995 erschien die erste Ausgabe der «aktuellen medizin» (am). Seither sind 33 Nummern mit total 129 medizinischen Artikeln erschienen. Damals gab es fünf Hirslanden Kliniken, heute sind es 15. Das Ziel der «am» war und ist es noch immer, Arbeiten zu präsentieren, die aus dem praktischen Erfahrungsschatz der Ärztinnen und Ärzte der Hirslanden Kliniken schöpfen. «Einschläfernder Fachjargon oder trockene Statistiken sollen in der «am» fehlen», so stand es schon im Editorial der zweiten Ausgabe.

Seit der ersten Ausgabe der «am» bin ich Mitglied der Redaktionskommission, seit vier Jahren Chefredaktor. Jetzt ist es Zeit, das Zepter des Chefredaktors an Prof. Pius Wyss, Zürich, weiterzureichen. Meinen Vorgängern im Amt des Chefredaktors, Prof. M. A. Landolt und Prof. H. O. Hirzel, den Schriftleiterinnen, aber auch den Hirslanden Kliniken mit dem damaligen CEO Dr. Robert Bider und dem jetzigen CEO Dr. Ole Wiesinger, will ich meinen grossen Dank aussprechen. Vor allem danke ich allen ärztlichen Mitgliedern in der Redaktionskommission, die ausgezeichnete und unentgeltliche Arbeit leisten, ganz herzlich. Der grösste Dank aber gebührt den Leserinnen und Lesern, welche die Existenz der «am» rechtfertigen.

Dr. Rainer Hoffmann, Chefredaktor abiens

Tumornachsorge: Was ist sinnvoll?

Sehr geehrte Leserinnen und Leser

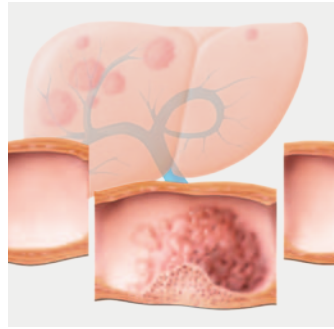
Die Lebensphase nach einer Tumortherapie ist geprägt durch die Angst vor einem Rezidiv. Welche Hilfe können onkologisch tätige Ärzte in Anbetracht dieser Lebensumstände in der Tumornachsorge bieten? Der Patient kommt mit der Hoffnung in die Nachkontrolle, «dass alles gut sei». Die psychische Befindlichkeit und Symptome werden erfragt, und mit einer klinischen Untersuchung wird nach Lokalrezidiven gesucht. Ob in der Tumornachsorge bei asymptomatischen, klinisch tumorfreien Patienten bildgebende Verfahren und die Bestimmung von Tumormarkern angewendet werden sollen, ist Gegenstand vieler Diskussionen. Die Routinenachsorge bei Brustkrebs erfolgt mittlerweile «nur» noch anamnestisch und klinisch, denn es liegen keine evidenzbasierten Daten vor, die zeigen würden, dass die Früherkennung eines Rezidivs mittels bildgebender Verfahren oder Tumormarkern das Überleben verlängert.

Vermeintlich erhöhte Tumormarker und tumorverdächtige Resultate bildgebender Verfahren lösen häufig Angst und frühe Chemotherapien aus. Die Lebensqualität der Patientin verschlechtert sich, ohne dass sich die Überlebenszeit verlängert.

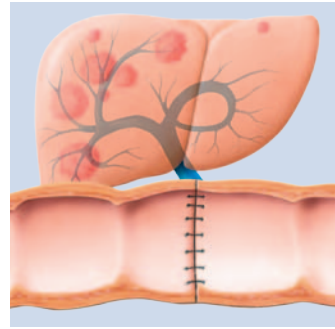
Der ideale Interventionszeitpunkt in der Nachsorge ist dann, wenn tumorassoziierte Symptome bei gutem Allgemeinzustand auftreten. Das Ziel ist und bleibt die Verbesserung der Lebensqualität durch psychosoziale Begleitung, Vorbeugung von Tumorkomplikationen und Minimierung von Therapie-Toxizitäten.

Die Forschung bezüglich Tumornachsorge sollte sich auf Indikatoren für das rechtzeitige – nicht frühzeitige – Erkennen von Rezidiven fokussieren, damit eine hohe Lebensqualität der Patienten erhalten bleibt. Die Kunst des ärztlichen Handelns liegt nicht darin, diagnostische Massnahmen zu verordnen, sondern in der transparenten Information und der Erkennung von Symptomen.

Pius Wyss,
Redaktionskommission «aktuelle medizin»



2a: Resektion des Primärtumors



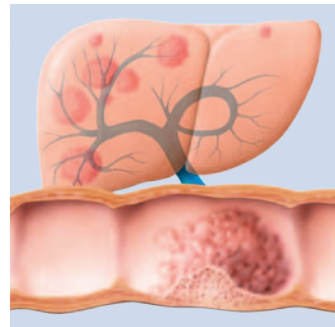
2b: Systemische Chemotherapie



2c: Erste Lebermetastasenresektion und Ligatur/Embolisation der kontralateralen Portalvene

■ Chirurgie

■ Chemotherapie



3a: Systemische Chemotherapie



3b: Erste Lebermetastasenresektion und Ligatur/Embolisation der kontralateralen Portalvene

Zusammenarbeit der beteiligten Fachärzte insbesondere für Viszeralchirurgie, medizinische Onkologie, Radiologie und Radiotherapie eine absolute Voraussetzung für das optimale Management des metastasierten Kolorektalkarzinoms.

Es gibt viele verschiedene klinische Ausgangssituationen. Prinzipiell muss am Tumorboard zuerst festgelegt werden, ob der Patient mit metastasiertem Kolorektalkarzinom überhaupt von einem aggressiven interdisziplinären Vorgehen profitieren kann. Grundlegend kann man sagen, dass Patienten mit Lebermetastasen und einer begrenzten Anzahl Lungenmetastasen eine Chance auf Heilung haben (5-Jahres-Überleben je nach Ausgangslage 20–60%). Eine ausgedehnte Lebermetastasierung, zahlreiche Lungenmetastasen und Lymphknotenmetastasen insbesondere retroperitoneal, im Leberhilus oder mediastinal verunmöglichen in der Regel einen kurativen Therapieansatz.

Radiologische Aspekte und Staging

Um ein kuratives Therapiekonzept zu evaluieren, ist ein Staging mit Bildgebung

zur Metastasensuche zwingend. Dazu werden in den letzten Jahren nebst der Computertomographie (CT) vermehrt die Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber und die Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit einer CT (PET-CT) eingesetzt.

Die MRT-Untersuchung hat bei der Suche nach Lebermetastasen eine etwas bessere Sensitivität als die Spiral-CT. Dies kann insbesondere nach einer sehr effektiven neoadjuvanten Chemotherapie bei der Lokalisierung der Metastasen eine Rolle spielen.

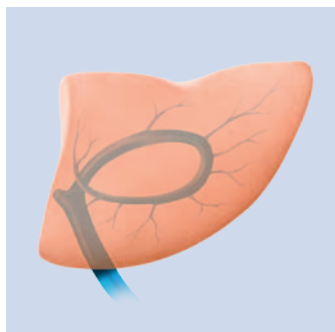
Eine dem MRT vergleichbare Sensitivität bei der Suche nach Lebermetastasen weist die PET-CT auf. Diese Untersuchung hat auch eine hohe Sensitivität für allfällige extrahepatische Tumormanifestationen. Die PET-CT gehört deshalb zur Standardabklärung vor allfälliger Lebermetastasen-chirurgie.

Chirurgische Aspekte

Die komplette chirurgische Exzision ist der zentrale Pfeiler jedes kurativen Therapiekonzepts beim metastasierten Kolorektalkarzinom. Gelegentlich ist es nicht



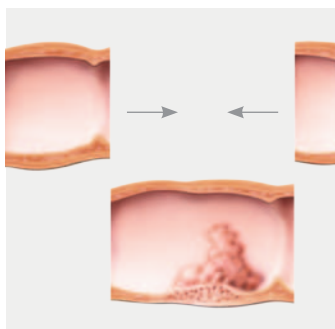
2d: Zweite Leberoperation (Hemihepatektomie) nach 6–8 Wochen Wartezeit



2e: Systemische Chemotherapie



3c: Zweite Leberoperation (Hemihepatektomie) nach 6–8 Wochen Wartezeit



3d: Resektion des Primärtumors

Abb. 2

Behandlungsstrategie bei metastasierendem Kolorektalkarzinom

Vorgehen in Analogie zur EORTC-Studie

- a: Resektion des Primärtumors
- b: Systemische Chemotherapie (Dauer 2–3 Monate)
- c: Nach der systemischen Chemotherapie erfolgen eine erste Lebermetastasenresektion (auf der weniger stark befallenen Seite) und die Ligatur/Embolisation der Portalvene (auf der stärker befallenen Seite). Durch die Ligatur/Embolisation kommt es zur Hypertrophie der weniger stark befallenen Leberhälfte.
- d: Die stärker befallene Leberseite wird nun vollständig entfernt (Hemihepatektomie), falls das Leberrestvolumen durch die Hypertrophie eine kritische Grösse erreicht hat.

Variante: Bei einem geringen Metastasenbefall können mit einer einzigen Operation die Lebermetastasen entfernt werden (z.B. Hemihepatektomie links).

- e: Systemische Chemotherapie (Dauer 2–3 Monate)

Abb. 3

Behandlungsstrategie «Genfer Modell»

- a: Systemische Chemotherapie
- b: Nach der systemischen Chemotherapie erfolgen eine erste Lebermetastasenresektion (auf der weniger stark befallenen Seite) und die Ligatur/Embolisation der Portalvene (auf der stärker befallenen Seite). Durch die Ligatur/Embolisation kommt es zur Hypertrophie der weniger stark befallenen Leberhälfte.
- c: Die stärker befallene Leberseite wird nun vollständig entfernt (Hemihepatektomie), falls das Leberrestvolumen durch die Hypertrophie eine ausreichende Grösse erreicht hat.

Variante: Bei einem geringen Metastasenbefall können mit einer einzigen Operation die Lebermetastasen entfernt werden (z.B. Hemihepatektomie links).

- d: Resektion des Primärtumors

möglich, Lebermetastasen chirurgisch zu reseziieren, oder die Resektabilität ist fraglich. Lebermetastasen werden deshalb in drei Gruppen eingeteilt: sicher resektabel, potenziell resektabel, nicht resektabel (Tab. 1).

Die Indikationen zur Tumorchirurgie haben in den letzten Jahren ständig zugenommen. So ist heute nicht mehr die Zahl der Lebermetastasen limitierend, sondern das nach der Operation verbleibende Lebervolumen, das minimal 20–30% des ursprünglichen Lebervolumens betragen sollte. Dieser Richtwert gilt allerdings nur für gesundes Lebergewebe. Falls die Leberfunktion aufgrund einer Hepatopathie beeinträchtigt ist, beispielsweise beim Vorliegen eines zirrhotischen Umbaus, muss das Restvolumen grösser sein. Um dieses Problem zu umgehen, wurden moderne kombinierte Behandlungsstrategien entwickelt, die das Leberregenerationspotenzial nutzen und das zurückbleibende Lebervolumen vergrössern. Die Okklusion eines Portalvenenasts durch interventionelle Embolisation oder chirurgische Ligatur führt zur Schrumpfung des ipsilateralen und zur Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens (Abb. 1).

Insbesondere bei bilobärem Metastasenbefall wird diese Strategie zur kurativen Lebermetastasenresektion in zwei Schritten angewendet. In einer ersten Operation wird der linke Leberlappen durch atypische Leberresektionen «gesäubert» und die rechtsseitige Pfortader ligiert. In einer zweiten Operation, nach Hypertrophie der linken Leberseite, wird die Hemihepatektomie rechts angeschlossen.

Einteilung von Lebermetastasen		
	Definition	Vorgehen
Sicher resektabel	Bis 4 Segmente befallen, Vena cava nicht befallen	Direkte Resektion oder perioperative Chemotherapie, z.B. mit FOLFOX
Potenziell resektabel	Bis 6 Segmente betroffen, Befall kontralateraler vaskulärer Strukturen plus eventuell resektable extrahepatische Metastasen	Intensive neoadjuvante Chemotherapie, z.B. mit FOLFOXIRI oder FOLFIRI plus Cetuximab (falls KRAS wild-type) oder FOLFOX plus Bevacizumab
Nicht resektabel	Mehr als 6 Segmente befallen, verbleibendes gesundes Parenchym < 20% und/oder inoperable Fernmetastasen andernorts	Palliative Chemotherapie

Tab. 1

Fallbeispiel

Der 50-jährige Patient leidet unter einem Rektumkarzinom (Abb. 5) und synchronen Lebermetastasen in beiden Leberlappen (Abb. 6a/b). Im PET-CT finden sich keine Hinweise auf extrahepatische Metastasen. Der Patient wird in Analogie zur Strategie in Abb. 2 behandelt. Weil es sich ursprünglich um ein Rektumkarzinom handelt, wird zusätzlich eine kombinierte Radiochemotherapie der Primärtumorregion durchgeführt. Zurzeit wird der Patient regelmässig nachkontrolliert. Anderthalb Jahre nach Diagnosestellung finden sich keine Hinweise auf ein Lokalrezidiv oder Lebermetastasen.

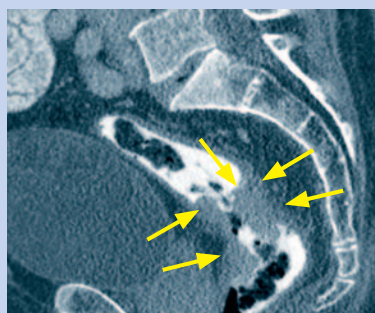


Abb. 5
Rektumkarzinom (Pfeile)

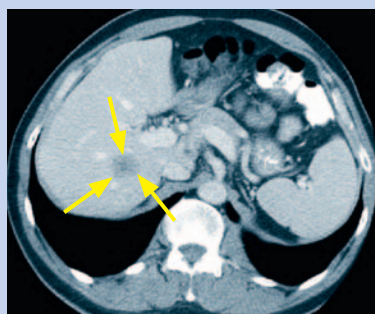


Abb. 6a
Lebermetastase im rechten Leberlappen (Pfeile)

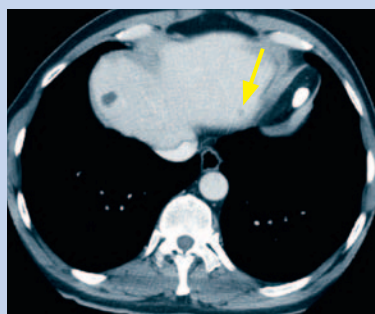


Abb. 6b
Lebermetastase im linken Leberlappen (Pfeil)

Systemische Chemotherapie

Da im metastasierten Stadium grundsätzlich von einer Systemerkrankung auszugehen ist, sollte neben lokalen chirurgischen Massnahmen prinzipiell eine systemische Chemotherapie zum Einsatz kommen. Eine wirksame Chemotherapie kann im Fall einer primär nicht operablen Situation eine kurative Chirurgie ermöglichen (Downsizing-Strategie). Bei primär resektablen Metastasen steht derzeit zur Diskussion, ob die Chemotherapie vor, nach oder vor und nach der Resektion verabreicht werden soll (Abb. 2 und 3). Zu dieser Fragestellung zeigte eine grosse Phase-III-Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), dass Patienten mit primär operablen Lebermetastasen von einer prä- und postoperativen Chemotherapie profitieren – im Vergleich zur Operation ohne Chemotherapie (Abb. 4). Da die genannte Studie die einzige randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie auf dem Gebiet der Metastasen Chirurgie beim Kolorektalkarzinom ist, empfehlen wir häufig ein Vorgehen in Analogie zu dieser Studie: zunächst Operation des Primärtumors, gefolgt von Chemotherapie, dann Lebermetastasen Chirurgie, dann Chemotherapie.

Progressionsfreie Zeit mit der Operation alleine (blau) oder mit perioperativer Chemotherapie (grün)

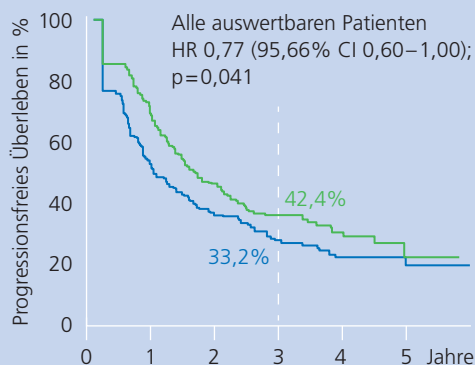


Abb. 4

Diese Reihenfolge kann aber auch umgekehrt zur Anwendung kommen: zunächst intensive Chemotherapie, dann Operation der Lebermetastasen, dann Operation des Primärtumors. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass eine intensive systemische Therapie so früh wie möglich, das heisst vor der Operation,

angesetzt werden sollte, weil das sofortige Aufhalten des Metastasierungsprozesses prognosebestimmend ist.

Ablative Verfahren

Wenn eine chirurgische Entfernung der Lebermetastasen nicht oder nur teilweise möglich ist, zum Beispiel wegen Komorbiditäten oder der Verteilung der Metastasen, kann die Radiofrequenzablation (RFA) im Sinn eines erweiterten kurativen Therapiekonzepts eingesetzt werden. Dabei wird nach perkutaner oder intraoperativer Platzierung einer Sonde in der Metastase durch Strom Wärme erzeugt. Durch die Hitze kommt es zur Koagulationsnekrose der Metastase (siehe auch Artikel in der «aktuellen medizin» Nr. 28, Juni 2008).

Dr. med. Daniel Helbling,
FMH Innere Medizin, Medizinische
Onkologie
PD Dr. med. Hans Peter Klotz,
FMH Chirurgie, spez. Viszeralchirurgie,
Intensivmedizin
Prof. Dr. med. Claudio A. Redaelli,
FMH Chirurgie, spez. Viszeralchirurgie
Dr. med. Igor Svarin, FMH Chirurgie,
spez. Viszeralchirurgie
Klinik Im Park, Zürich

daniel.helbling@ozh.ch