

Kolorektale Karzinome

– systemische Behandlung –

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Jährlich erkranken ca. 55.000 Personen in Deutschland an Darmkrebs. [1] Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 75 Jahren und bei Männern bei 73 Jahren. Nur etwa 10 % der kolorektalen Karzinome werden vor dem 55. Lebensjahr diagnostiziert. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 60 %, wenn alle Tumorstadien zusammengefasst werden. Die Prognose, die Therapieindikation und -intention (kurativ vs. palliativ) hängt entscheidend von der Tumorklassifikation und vom Stadium (siehe Tabelle 1) ab. Je früher ein kolorektales Karzinom entdeckt wird, also je kleiner das Ausbreitungsstadium ist, desto höher ist die Heilungswahrscheinlichkeit und desto besser ist die Prognose. [2] Klinisch werden Rektum- und Kolonkarzinome unterschieden. Als Rektumkarzinome (Karzinome des Enddarms) werden die Malignome definiert, die weniger als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt sind. Kolonkarzinome umfassen die Tumore weiter oral hiervon. [3]

Rektumkarzinome

Rektumkarzinome werden weiter in Karzinome des unteren, mittleren bzw. oberen Rektumdrittels eingeteilt.

Kurative Stadien

In den Stadien I-III, d. h. bei Patienten ohne Nachweis von Fernmetastasen, ist die Heilung das Therapieziel. Hierzu wird stadienabhängig neben der Resektion ggf. eine multimodale Therapie aus medikamentöser Systemtherapie und Bestrahlung durchgeführt. Ändert sich, anhand der pathologischen Ergebnisse, postoperativ das Ausbreitungsstadium, sollte eine Anpassung der Behandlungsstrategie erfolgen. Im Stadium I (T1 bzw. T2, N0, M0) ist

eine alleinige chirurgische Resektion des Primärs ausreichend. Auf die Einzelheiten der Resektion wird in diesem Artikel nicht weiter eingegangen. Eine weiterführende Therapie ist nicht notwendig.

In Stadium II bzw. III ist eine multimodale Therapie indiziert. Bei Malignomen des unteren oder mittleren Drittels (<12 cm ab ano) sollte, in Abhängigkeit von Risikofaktoren eine präoperative Radiotherapie mit nachfolgender Chemotherapie und abschließender Resektion des Tumors angestrebt werden. Ziele der multimodalen Therapie sind einerseits die Risikoreduktion der Entwicklung von Lokalrezidiven sowie von Fernmetastasen im Verlauf. Durch die präoperative Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie mit anschließender Resektion konnte die Lokalrezidivrate auf 5-10 % gesenkt werden. Eine adjuvante Chemotherapie wird bei Rektumkarzinomen nach multimodaler Vortherapie nicht regelhaft empfohlen. Bei Rektumkarzinomen des oberen Rektumdrittels ist die Radiotherapie keine Option, sodass die Resektion und adjuvante Chemotherapie analog der Kolonkarzinome angestrebt werden. Als medikamentöse Therapie im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie wird eine Fluoropyrimidin (FP)-haltige Therapie eingesetzt. Dies kann durch eine intravenöse Dauerinfusion von 5-Fluorouracil (5-FU) oder durch die orale Gabe von Capecitabin erfolgen. Die Hinzunahme von Oxaliplatin kann bei jungen Patienten mit gutem ECOG-Status erwogen werden. Dies erhöht jedoch die Toxizität und ist nicht generell empfohlen. Die adjuvante Therapie besteht ebenfalls aus einer FP-haltigen Therapie und sollte gemeinsam mit der neoadjuvanten Therapie 6 Monate betragen. In Abhängigkeit vom Vorliegen vom exakten Stadium kann die Hinzunahme von Oxaliplatin diskutiert werden. [2; 4]

Bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren (cT4a bzw. cT4b, extramural Gefäßinvasion, cN2, Beteiligung der mesorektalen Faszia oder suspekt vergrößerter lateraler Lymphknoten) kann auch die reine präoperative Radiochemotherapie analog der RAPIDO-Studie (Rectal cancer And Preoperative Induction therapy) mit dem Patienten besprochen werden. Hierbei wird eine Radiotherapie mit 5 x 5 Gy über maximal 8 Tage verteilt, gefolgt von einer Chemotherapie, bestehend aus Oxaliplatin kombiniert mit entweder Capecitabin (CAPOX) oder 5-FU mit Folsäure (FOLFOX4) durchgeführt. Diese Therapieabfolge wird auch als totale neoadjuvante Therapie bezeichnet, da postoperativ keine weitere Therapie mehr erfolgt. Im Anschluss wird nach 2-4 Wochen die Resektion (totale mesorektale Exzision, TME) durchgeführt. In der Studie konnte gezeigt werden, dass dieses Vorgehen im Vergleich zum Standard signifikant überlegen ist. Verglichen wurde diese Therapie mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bestehend aus einer Radiotherapie mit 25-28 Einzelfraktionen à 1,8 bzw. 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bzw. 50 Gy in Kombination mittels oralem Capecitabin. In diesem Vergleichsarm erfolgte nach 6-10 Wochen nach Resektion eine adjuvante Chemotherapie mittels CAPOX oder FOLFOX4. [5] Patienten mit Rektumkarzinomen und Fernmetastasierung werden wie Patienten mit metastasierten Kolonkarzinomen behandelt, s.u.

Kolonkarzinome

Kuratives Setting

Genau wie beim Rektumkarzinom ist in den Stadien I-III die Heilung das Behandlungsziel. Hierfür spielt die Systemtherapie im Stadium I keine Rolle, es erfolgt lediglich eine operative Sanierung.

Bei Vorliegen des Stadiums II werden mehrere Aspekte zur Evaluation herangezogen, ob eine adjuvante Therapie indiziert ist: anhand des Mikrosatelliten-Stabilität(MSS)-Status und des Vorliegens von Risikofaktoren (T4 Stadium, Tumorperforation, intraoperativer Tumoreintritt, Resektion unter Notfallbedingungen, ≤ 12 untersuchte Lymphknoten, histologisch gesicherte Lymph- oder Blutgefäßinvasion) erfolgt die Risiko-Nutzen-Abwägung einer adjuvanten Chemotherapie. Die Entscheidung für oder gegen die adjuvante Chemotherapie sollte nach Diskussion aller Risikofaktoren und in Abwägung zu den erwartbaren Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.

Bei ca. 20 % der Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II wird eine sporadische Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) nachgewiesen. Diese Patienten haben eine etwas bessere Prognose, sodass sie weniger von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren als Patienten mit einem mikrosatellitenstabilen Tumor. In der Adjuvanz wird eine Fluoropyrimidin(FP)-haltige Therapie eingesetzt. Die orale Applikation wird gegenüber der intravenösen Gabe bevorzugt. Die Hinzunahme von Oxaliplatin ist bei fehlendem Vorliegen von Risikofaktoren im Stadium II nicht indiziert. Im Stadium III wird in Abhängigkeit des biologischen Alters (≤ 70 Jahre vs. >70 Jahre) und etwaiger Komorbiditäten eine adjuvante Therapie mittels FP alleine oder in Kombination mit Oxaliplatin empfohlen. Die Hinzunahme von Oxaliplatin zu der FP-haltigen Therapie führt zu einer Erhöhung der Überlebensrate sowie zu einer verminderten langfristigen Rezidivrate. Wird alleiniges FP verabreicht, werden 6 Monate und die orale Gabe (Capecitabin) empfohlen. Wird sich für die Kombinationstherapie entschieden, sollte bei T4 Tumoren und/oder N2 eine 6-monatige Therapie durchgeführt werden. Liegt ein T1-3 Tumor und lediglich eine nodale Metastasierung im Sinne von N1 vor, ist eine Therapie mittels 4 Zyklen Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (CAPOX) für 3 Monate empfohlen. Der Einsatz von CAPOX ist hierbei bei unter 70-Jährigen als gleichwertig zu FOLFOX (intravenöses FP/5-Fluorouracil/5-FP, Folsäure und Oxaliplatin) zu betrachten. [4; 6-8]

Metastasiertes Stadium

Insgesamt entwickeln ca. 40 % aller Patienten mit Kolorektalkarzinomen eine Fernmetastasierung. In den meisten Fällen ist das Ziel einer systemischen medikamentösen Therapie im Stadium IV eine Lebenszeitverlängerung. Bei bis zu 25 % der Patienten mit synchron hepatisch metastasierten Kolorektalkarzinomen besteht die Option der Heilung. Dies kann auch für Patienten gelten, die metachron eine Lebermetastasierung entwickeln. Auch Patienten mit einzelnen Lungenmetastasen können zum Teil einer kurativen Therapie zugeführt werden. Ob im Einzelfall eine kurative Therapie mit Metastasenresektion angestrebt werden kann, sollte in interdisziplinären Tumorkonferenzen festgelegt werden. Hier wird neben der technischen Resektabilität die Sinnhaftigkeit einer Resektion in Abhängigkeit von etwaigen Komorbiditäten und Allgemeinzustand des Patienten sowie der Tumorbiologie diskutiert. Das Vorliegen von nicht-resektablen Metastasen muss selbstverständlich ausgeschlossen sein. Durch eine Chemotherapie können ausgewählte Patienten mit primär nicht-resektablen Metastasen durch Verkleinerung ("Downsizing") einer sekundären Resektion zugeführt werden. [4; 10; 11]

Erstlinientherapie

Im palliativen Setting spielt, neben der Verlängerung des Überlebens, die Erhaltung der Lebensqualität bei der Wahl der Therapie eine entscheidende Rolle. Die Wahl der Erstlinientherapie legt die Prognose des Patienten fest, da es sich um die effektivste Therapieoption handelt und die meisten Patienten zumindest eine Erstlinientherapie erhalten. Um die Therapie adäquat festlegen zu können, muss der RAS- und BRAF V600E-Mutationsstatus sowie der MSS/MSI-Status bekannt sein. Ein Entscheidungsbaum zur Festlegung einer Therapie bei klinisch fitten Patienten siehe Abb 1. Bei Patienten mit einem RAS Wildtyp Tumor spielt bei der Auswahl der effektivsten Therapieoption auch die Primärtumorklassifikation (PTL) eine Rolle. Patienten mit linksseitiger PTL (alle Tumoren, inkl. Rektum, deren Primärium distal bzw. in der linken Kolonflexur gelegen ist) besitzen eine günstigere Prognose und sprechen besser auf die Gabe von anti-EGFR-Ak

(z.B. Cetuximab, Panitumumab) an. Bei Vorliegen von Mutationen im RAS-Gen (KRAS/NRAS Exon 2-4) zeigt die Gabe von anti-EGFR-Ak keinen Benefit. Bei BRAF-mutierten Tumoren scheint ebenfalls kein relevanter Vorteil durch anti-EGFR-Ak generiert werden zu können. Jedoch ist hier die Datenlage aufgrund der Seltenheit dieser Karzinome eingeschränkt. Bei Vorliegen einer RAS- oder BRAF-Mutation kann der VEGF-Ak (Bevacizumab) eingesetzt werden. Die Antikörper werden mit einer FP-haltigen Zweifach- Chemotherapie kombiniert. Hier kann zwischen FOLFOX (5-FU, Folsäure und Oxaliplatin) und FOLFIRI (5-FU, Folsäure und Irinotecan) gewählt werden. Bei fitten Patienten, die eine hohe Therapietoleranz haben, kann auch eine Dreifachkombination aus FOLFOXIRI (5-FU, Folsäure, Oxaliplatin und Irinotecan) in Kombination mit anti-EGFR-Ak bzw. anti-VEGF-Ak diskutiert werden. [4; 12-20]

Neben den allgemeinen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwäche, treten in Abhängigkeit des Therapieregimes typische Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente auf: Bei Einsatz von Fluoropyrimidinen treten häufig eine Mukositis, Diarrhoen, Hand-Fuß-Syndrom und eine Knochenmarkdepression auf. Irinotecan kann zu einem cholinergen Syndrom sowie zu wässrigen Diarrhoen führen, die häufig medikamentös behandelt werden müssen (z. B. mit Loperamid, Budesonid). Dies kann die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. Das Management der Diarrhoen sollte daher ausführlich mit den Patienten besprochen werden. Auch eine Dosisreduktion kann notwendig sein. Oxaliplatin führt neben Übelkeit klassischerweise zu einer peripheren Polyneuropathie, die meist die kumulative Dosis limitiert und die Lebensqualität der Patienten einschränkt. Bei Behandlung mit Anti-EGFR-Ak kommt es gehäuft zu akneiformen Exanthenen, die meist v. a. ein kosmetisches Problem darstellen. Hier können kortison- bzw. antibiotikahaltige Salben und anti-entzündlich wirkende Medikamente Abhilfe schaffen. Anti-angiogenetischen bewirken eine Verschlechterung oder das Auftreten von arterieller Hypertonie und haben als schwere Nebenwirkung eine Proteinurie sowie thromboembolische Ereignisse. Hieraufhin sollte also regelmäßig untersucht werden.

Seit kurzem ist bei Patienten mit Kolorektalkarzinomen mit Nachweis von MSI bzw. MSI-high der PD-1-Checkpointinhibitor Pembrolizumab in der Erstlinientherapie zugelassen. Durch Pembrolizumab wird die T-Zell-Aktivität gesteigert, was zu einer erhöhten immunvermittelten Tumorabwehr führt. Als Folge treten durch die gesteigerte Immunabwehr autoimmunvermittelte Nebenwirkungen auf, die ggf. umgehend mit Kortikosteroiden behandelt werden müssen. In der Regel können diese Nebenwirkungen jedoch gut beherrscht werden und es handelt sich um ein insgesamt gut verträgliches Medikament.

Zweitlinientherapie

Tritt ein Progress unter der Erstlinientherapie auf, wird bei Vortherapie mittels anti-EGFR-Ak in der Regel auf eine Therapie mit einer anti-angiogenetischen Substanz umgestellt, auch wenn prinzipiell die Gabe von einem anderen anti-EGFR-Ak möglich ist. In mehreren Phase-II Studien wurde belegt, dass der Einsatz von anti-angiogenetischen Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept oder Ramucirumab) nach einer Vortherapie mittels anti-EGFR-Ak das Überleben in diesem Setting verbessert. Daher sollten in der Zweitlinie anti-angiogenetische Substanzen bevorzugt werden. Die Systemtherapie wird je nach verwendeter Erstlinienchemotherapie ausgewählt. So erhalten Patienten, die zuvor FOLFIRI erhielten, FOLFOX und umgekehrt. Die Zulassungen von Ramucirumab und Aflibercept erfordern die Kombination mit FOLFIRI sowie eine Vortherapie mit FOLFOX (+ Bevacizumab).

Bei BRAF-V600E mutierten Kolorektalkarzinomen kann nach mindestens einer systemischen Therapie eine Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem anti-EGFR-Ak Cetuximab eingesetzt werden. [4; 13; 20-23]

Drittlinientherapie

Patienten, die therapiewillig und -fähig sind, können einer Drittlinie zugeführt werden. Bei der Behandlung solcher Patienten ist insbesondere ein molekular-genetisches Profiling und die Evaluation von Studienangeboten wichtig. Falls ein Patient mit RAS- und BRAF-Wildtyp Tumor zuvor noch keine anti-EGFR-ge-

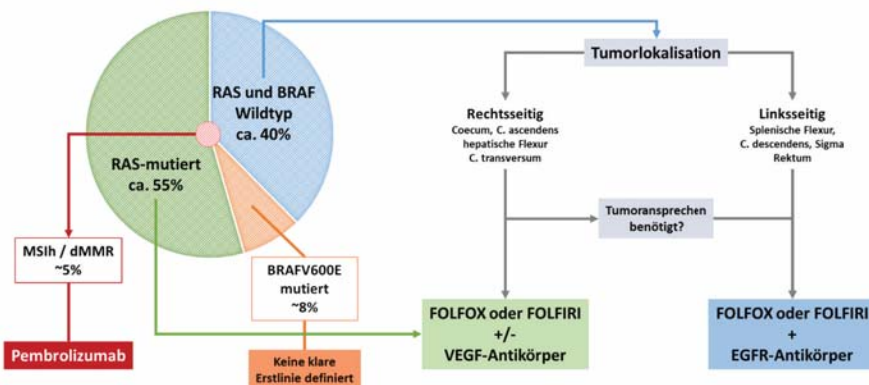


Abbildung 1: Therapieoptionen nach molekularer Stratifizierung in der Erstlinie des kolorektalen Karzinoms

UICC	Tumor-eindringtiefe	Lymphknoten-Status	Fern-metastasen	5-JÜR
Stadium I	T1 T2	N0	M0	93,2%
Stadium II A	T3			84,7%
Stadium II B	T4			72,2%
Adjuvante Therapie				
Stadium III A	T1, 2	N1		83,4%
Stadium III B	T3, 4	N1		64,1%
Stadium III C	alle T	N2		52,3%
Palliative Therapie				
Stadium IV	alle T	alle N	M1	8,1%

Tabelle 1: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)

richtete Therapie erhalten hat, sollte eine Therapie mittels Cetuximab oder Panitumumab in Kombination mit Irinotecan evaluiert werden. Bei Vorbehandlung mit anti-EGFR-Ak, anti-angiogenetischen Substanzen, Irinotecan, FP und Oxaliplatin kann eine Drittlinientherapie mittels Regorafenib oder Trifluridine/Tipiracil (TAS102) angeboten werden. Jedoch ist der Überlebensvorteil gegenüber Placebo gering (1,4 bzw. 1,8 Monate). [24-25] Weitere Therapieoptionen können zielgerichtete Therapien sein, die durch das molekulargenetische Profiling determiniert werden können.

Zusammenfassung

Bei Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms ist die Kenntnis des genauen Ausbreitungsstadiums, des Mutationsstatus und der Status der Mikrosatellitenstabilität/-instabilität des Tumors sowie die Lokalisation des Primärtumors zur Festlegung der Therapie entscheidend. Bei nicht-metastasierten Patienten ist die Resektion mit ggf. einer begleitenden (Radio-)Chemotherapie die Therapie der Wahl, das

Therapieziel ist die Heilung. Bei Patienten mit Nachweis von Metastasen sind der Erhalt der Lebensqualität sowie die Verlängerung der Lebenszeit das Ziel der Behandlung mittels Immunotherapie. Bei Patienten mit Nachweis von MSI-high Tumoren kann seit kurzem eine Therapie mit dem PD-1-Checkpointinhibitor Pembrolizumab durchgeführt werden. Etwa ein Viertel der Patienten können trotz Vorliegen weniger Metastasen durch eine (Immu-no-) Chemotherapie sowie Resektion geheilt werden.

Quellen

1. Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland für 2015/2016 Abgerufen am: 16.02.2021
2. Majek O, Gondos A, Jansen L, et al. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer*. 2012;106(11):1875-1880. doi:10.1038/bjc.2012.189
3. Wittekind C, Meyer HJ: *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010
4. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Langversion 2.1. – Januar 2019, <https://www.s3-leitlinien.de/kolorektales-karzinom>