

Metastasierendes Kolorektalkarzinom

Palliative Resektion des Primärtumors

Die Chirurgie ist die einzige kurative Therapie beim nicht-metastasierten kolorektalen Karzinom. Durch die Kombination von chirurgischer Resektion des Tumors und modernen onkologischen Konzepten können Heilungsraten von 70 bis 80% erreicht werden. Bei bis zu einem Viertel der Patienten liegen jedoch bereits beim Zeitpunkt der Diagnose Metastasen vor. Diese Rate an synchronen Metastasen hat sich trotz Etablierung von Screening-Programmen in den letzten Jahren nicht verringert (1).

La chirurgie est le seul traitement curatif pour le cancer colorectal non-métastatique. En combinant la résection chirurgicale de la tumeur et les concepts modernes oncologiques des taux de guérison de 70 à 80% peuvent être atteints. Chez jusqu'à un quart des patients, cependant, des métastases sont déjà présentes au moment du diagnostic. Ce taux de métastases synchrones n'a pas diminué malgré la mise en place de programmes de dépistage ces dernières années (1).

Die meisten Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium IV (Fernmetastasierung) sind einem kurativen chirurgischen Ansatz nicht zugänglich (1,2). Nur bei selektionierten Patienten kann eine Resektion des Primärtumors mit gleichzeitiger Entfernung von Lebermetastasen und/oder eine Peritonektomie mit intraoperativer hyperthermer Perfusion (HIPEC) durchgeführt



PD Dr. med. Daniel Dindo
Zürich



Prof. Dr. med. Markus Weber
Zürich

werden. Dadurch können 5-Jahres-Überlebensraten von 20 bis 30% erreicht werden (3,4). In der Palliativsituation mit nicht chirurgisch resezierbaren Metastasen stellt sich dagegen häufig die Frage nach der Resektion des kolorektalen Primärtumors zur Verringerung von tumor-bedingten Komplikationen (Obstruktion, Blutung, Perforation). Zwei epidemiologische Studien haben gezeigt, dass rund zwei Drittel der Patienten mit synchronen Lebermetastasen in den 90er Jahren eine palliative chirurgische Resektion des Primärtumors erhalten haben (5,6). Dieser Umstand begründet sich in der hohen Rate von Spätkomplikationen verursacht infolge des Primärtumors, welche bei Patienten im Stadium IV mit einer reinen Fluoropyrimidin-basierten konventionellen Chemotherapie auftraten. In retrospektiven Studien wird die Inzidenz von notfallmässigen palliativen Operationen mit ca. 20% (9–29%) beziffert (5). Die operative Mortalität solcher Notfall-Eingriffe ist mit bis zu 15% hoch (7), weswegen die frühzeitige elektive Resektion des Primärtumors angestrebt wurde. Die Notwendigkeit einer chirurgischen Resektion des kolorektalen Primärtumors bei asymptomatischen Patienten im Stadium IV wird in den letzten Jahren nun aber zunehmend in Frage gestellt.

Ist eine prophylaktische Tumorresektion gerechtfertigt?

Unbestrittene Indikationen für eine palliative Resektion eines kolorektalen Primärtumors bei Patienten im Stadium IV sind auch heute noch Komplikationen im Sinne einer Blutung, Perforation oder Obstruktion. Ob eine Resektion des Primärtumors jedoch bei asymptomatischen Patienten mit synchronen Metastasen notwendig ist oder zumindest empfohlen werden sollte, ist noch immer Gegenstand von Diskussionen. In den USA kann seit der Zulassung von Irinotecan und Oxaliplatin im Jahr 1996 bzw. 2002 ein Trend hin zu tieferen Raten elektiver Resektionsraten des kolorektalen Primärtumors verzeichnet werden (8), da durch die Verfüg-

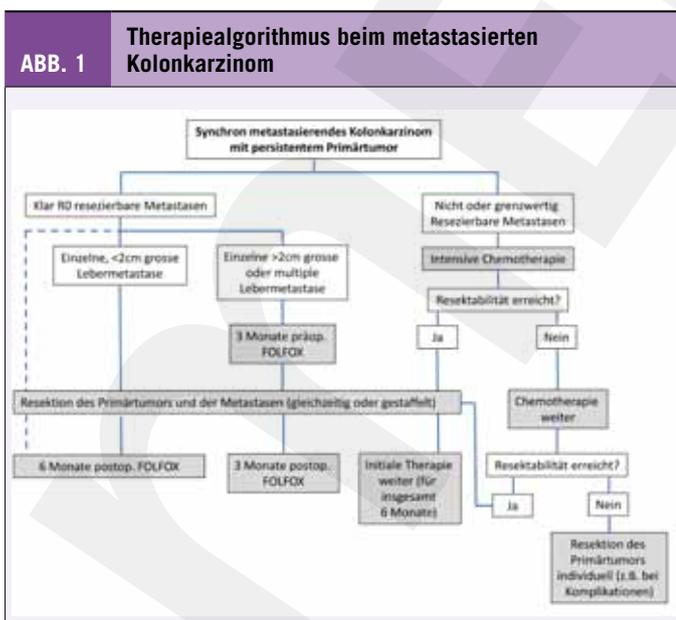
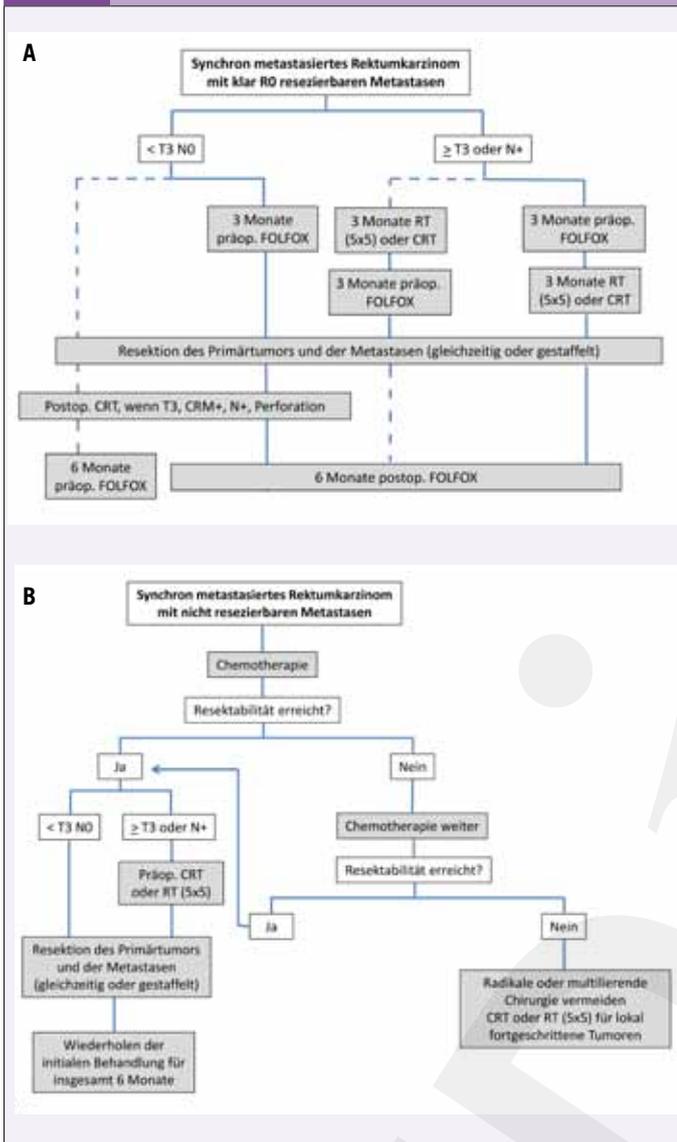


ABB. 2 Therapiealgorithmus beim metastasierten Rektumkarzinom mit resezierbaren (A) bzw. nicht-resezierbaren (B) Metastasen



barkeit moderner Chemotherapeutika und spezifischer Antikörper eine mediane Lebenserwartung von bis zu 2 Jahren erreicht werden kann (9, 10). Verschiedenste Studien berichten über den Verlauf bei belassenem Primärtumor. In einer kürzlich publizierten Studie des Memorial-Sloan-Kettering konnte gezeigt werden, dass lediglich 7% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium IV, die eine Kombinationstherapie mit Irinotecan oder Oxaliplatin erhalten hatten, eine palliative Darmresektion benötigten (11). In der Arbeit von Scoggins et al. trat eine Kolonobstruktion in lediglich 8.7% der 23 Patienten mit belassenem kolorektalen Primärtumor auf (12). Auch kam es während der Chemotherapie zu keiner Perforation oder Blutung. In einer anderen Studie wurden Komplikationen im Sinne von Obstruktionen, Perforationen oder Fistelbildungen mit 9.8% der primär mit Chemotherapie behandelten Patienten angegeben (5). Die Studie von Poultides et al. ergab bei 233 Patienten eine Rate notfallmässiger Operationen von 7%, median 7 Monate nach Beginn der Chemotherapie (11). Desweiteren benötigten weitere 4% eine interventionelle Behandlung (z.B. Stent, endoluminale Laserbehandlung oder Radiothera-

pie) nach durchschnittlich 12 Monaten (11). Stentmigrationen bzw. Stentverschlüsse durch progredientes Tumorwachstum wurden bei 3 von 7 Patienten beobachtet. Zudem muss auch beachtet werden, dass selbst mit der elektiven Resektion des Primärtumors das Risiko einer Darmobstruktion nicht mit Sicherheit verhindert wird. In der Arbeit von Tebbutt et al. betrug die Rate an Darmobstruktion (bedingt durch Adhäsionen oder eine Peritonealkarzinose) bei Patienten nach primärer Kolonresektion 13% (13). Diese Rate entsprach exakt der Obstruktionsrate primär nicht-chirurgisch behandelte Patienten im Stadium IV. Diese Studien deuten daraufhin, dass eine ‚prophylaktische‘ Tumorresektion nicht gerechtfertigt zu sein scheint. Hinzu kommt, dass die Gefahr einer Tumorprogredienz bzw. einer Obstruktion endoskopisch nur schwer vorausgesagt werden kann (14). Zudem muss auch berücksichtigt werden, dass die Morbidität einer Kolonresektion bei Patienten im Stadium IV signifikant höher ist als bei Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung. In einer Studie betrug die Morbidität der elektiven Kolonresektion im Stadium IV 55%, was auch eine geringere Rate an palliativer Chemotherapie zur Folge hatte (73% versus 92%) (15).

Richtlinien für eine palliative Resektion eines kolorektalen Primärtumors

Gemäss NCCN Richtlinien sollte eine elektive Resektion eines asymptomatischen kolorektalen Primärtumors nur dann durchgeführt werden, wenn eine Resektion aller Metastasen als möglich erachtet wird (16, 17). Diese Empfehlung deckt sich mit den aktuellen ESMO Guidelines (Abb. 1 und 2a, b) (18). Diese Richtlinien sind sowohl für das Kolon- als auch für das Rektumkarzinom gleichermaßen ausgesprochen worden, da die Lokalisation des kolorektalen Karzinoms das Risiko von Spät komplikationen nicht entscheidend beeinflusst. Rektumkarzinome zeigten zum Beispiel in der Studie von Poultides et al. keine höhere Inzidenz von notfallmässigen operativen (6% vs. 7%) Eingriffen (11). Ebenso waren die notfallmässigen nicht-operativen Interventionen (d.h. Stent oder Radiotherapie) nicht signifikant unterschiedlich zwischen Rektum- und Kolonkarzinomen (9% vs. 2%). In dieser Studie wurden alle Patienten von Beginn an mit einer alleinigen Triple-Kombinationschemotherapie behandelt.

Vorteile der palliativen chirurgischen Resektion

Demgegenüber wird von einigen Autoren neben der Verhinderung potentieller Komplikationen auch ein potentieller Überlebensvorteil durch die palliative chirurgische Resektion des asymptomatischen kolorektalen Primärtumors im Stadium IV proklamiert. In einer amerikanischen Studie, welche 26 000 Patienten mit einem Stadium IV eingeschlossen hat, konnte ein höheres medianes und 1-Jahres Überleben gezeigt werden bei Patienten nach Resektion des Primärtumors verglichen mit Patienten, welche lediglich eine Chemotherapie erhalten hatten (6). In einer systematischen Review zeigten asymptomatische Patienten mit einem metastasierenden kolorektalen Karzinom nach einer palliativen Resektion ebenfalls einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit anderen Therapiemodalitäten (19). Eine weitere Meta-Analyse untersuchte acht Studien mit asymptomatischen Patienten im Stadium IV und schlussfolgerte ebenfalls, dass die palliative Resektion bei asymptomatischen oder nur wenig symptomatischen Patienten mit einem Überlebensvorteil von ca. 6 Monaten einhergeht

(20). Methodologische Schwächen dieser Reviewarbeiten (z.B. Einschluss nicht-vergleichender Studien) lassen jedoch einen konklusiven Schluss über den Stellenwert der palliativen Resektion hinsichtlich eines potentiellen Überlebensvorteils nicht zu.

Cochrane Review zeigt keine signifikante Verbesserung des Überlebens durch die Resektion

Eine kürzlich erschienene Cochrane Review stellt diese besseren Überlebensdaten durch eine palliative Resektion des Primärtumors zusätzlich in Frage. In dieser Review wurden sieben Studien analysiert (2 Fall-kontrollierte Studien, 3 retrospektive Kohortenstudien und 2 Metaanalysen) (21). Insgesamt wurden 1086 Patienten eingeschlossen (722 Patienten mit primärer Resektion des Kolontumors und 364 Patienten mit primärer Chemotherapie und/oder Radiotherapie). Die Studie kommt zum Schluss, dass die Resektion des primären Tumors bei asymptomatischen Patienten mit nicht-resektablen Metastasen, die mit Chemo- und/oder Radiotherapie behandelt werden, nicht mit einer signifikanten Verbesserung des Überlebens einhergeht. Auch in dieser Meta-Analyse konnte keine signifikante Reduktion der Komplikationen (Obstruktion, Perforation oder Blutung) durch die präemptive Resektion des Primärtumors erreicht werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass asymptomatische Patienten mit nicht-resezierbaren kolorektalen Metastasen sicher mit einer alleinigen palliativen Chemo- oder Radiochemotherapie ohne Resektion des Primärtumors behandelt werden können. Tumor-assoziierte Komplikationen treten in weniger als 10% der Fälle im Verlauf auf, was eine palliative, präemptive Resektion eines kolorektalen Primärtumors im Stadium IV in Anbetracht der erheblichen postoperativen Morbidität nicht rechtfertigt. Patienten, deren Metastasen sich unter palliativer Chemotherapie jedoch resezierbar entwickeln, sollten bezüglich der Resektion des Primärtumors und der Metastasen re-evaluiert werden. Obstruktion, Blutung und Perforation gelten nach wie vor als klare Indikation zur Resektion des Primärtumors.

PD Dr. med. Daniel Dindo

Leitender Arzt, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefässchirurgie
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich

Prof. Dr. med. Markus Weber

Chefarzt, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefässchirurgie
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich
Markus.Weber@triemli.zuerich.ch

Literatur:

1. Van der Pool AE, Damhuis RA, Ijzermans JN, et al. *Colorectal Dis* 2010.
2. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. *J Am Coll Surg* 2003;197:233-41.
3. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92
4. Capussotti L, Viganò L, Ferrero A, et al. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1143-50
5. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3475-84
6. Cook AD, Single R, McCahill LE. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(8):637-45 (ii)
7. Tekkis PP, Kinsman R, Thompson MR, et al. The association of Coloproctology of Greta Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. *Ann Surg* 2004;240:76-81
8. Kleespies A, Fuessl KE, Seeliger H, et al. Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:1097-109

9. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37
10. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30
11. Poultides G, Servais E, Saltz L, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27:3379-84
12. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, et al. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6:651-7.
13. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52:568-73
14. Ballian N, Mahvi DM, Kennedy GD. Colonoscopic findings and tumor site do not predict bowel obstruction during medical treatment of stage IV colorectal cancer. *Oncologist* 2009;14:580-5.
15. Kleespies A, Fuessl KE, Seeliger H, et al. Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:1097-109
16. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. *JNCCN* 2009;7:778-81
17. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer. *JNCCN* 2009;7:838-81
18. Schmoll HJ, 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: 2479-2516.
19. Eisenberger A, Whelan RL, Neugut AI. Survival and symptomatic benefit from primary palliative tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: a review. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:559-68.
20. Stillwell AP, Beuttner PG, Ho YH. Meta Analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* 2010;34:797-807.
21. Cirocchi R, Trasulli S, Abraha I, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8:CD00899784

Take-Home Message

- ◆ Bei bis zu 25% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom liegen zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen vor
- ◆ Durch moderne chemotherapeutische Konzepte kann im Stadium IV eine Lebenserwartung von bis zu 2 Jahren erreicht werden
- ◆ Eine palliative Resektion des Primärtumors bei asymptomatischen Patienten wird zunehmend in Frage gestellt, da lokale Komplikationen (Perforation, Obstruktion, Blutung) selten sind
- ◆ Die NCCN als auch die ESMO-Richtlinien empfehlen deshalb eine elektive Resektion des Primärtumors bei asymptomatischen Patienten im Stadium IV lediglich, wenn eine RO-Resektion aller Metastasen erreicht werden kann

Message à retenir

- ◆ Jusqu'à 25% des patients atteints de cancer colorectal présentent des métastases au moment du diagnostic
- ◆ Des approches chimiothérapeutiques modernes permettent d'obtenir une espérance de vie de jusqu'à 2 ans au stade IV
- ◆ Une résection palliative de la tumeur primaire chez les patients asymptomatiques est de plus en plus remise en question, parce que les complications locales (perforation, obstruction, saignement) sont rares
- ◆ Par conséquent, les directives du NCCN et de l'ESMO ne recommandent une résection élective de la tumeur primaire chez les patients asymptomatiques au stade IV que si une résection RO de toutes les métastases peut être atteinte