

Die Nachsorge ist immer gleichzeitig die Vorsorge eines Zweittumors

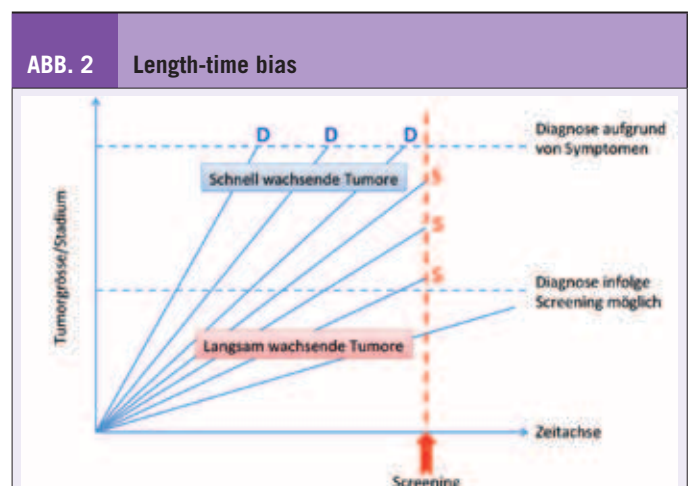
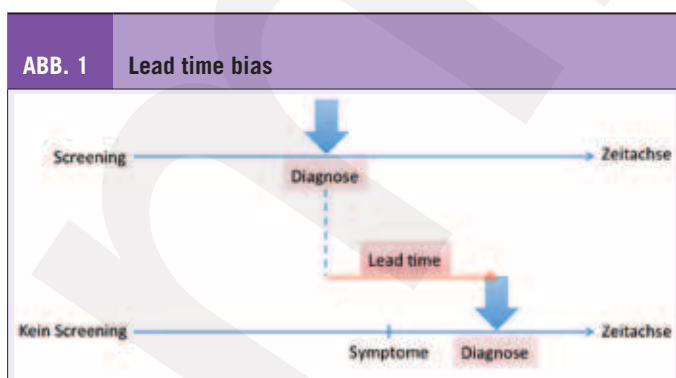
Nachsorge des kolorektalen Karzinoms

Der Zweck einer strukturierten ärztlichen Tumornachsorge ist die Früherkennung von Rezidiven. Allerdings ist die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs nur dann sinnvoll, wenn aufgrund der früheren Diagnose die Heilungsrate erhöht werden kann oder zumindest die palliative Therapie erfolgreicher ist. Eine Früherkennung um ihrer selbst Willen ist nutzlos. Obwohl sich die strukturierte Tumornachsorge für viele Tumorarten etabliert hat, ist die Datenlage hinsichtlich des Benefits für die Patienten sehr dünn. Im Falle des kolorektalen Karzinoms (CRC) ist sie besser als für die meisten anderen Tumorentitäten.

+

L'objectif d'un suivi oncologique structuré est le dépistage précoce de récidives. Certainement, le diagnostic précoce de récidives n'est raisonnable que si en raison du diagnostic précédent le taux de guérison peut être augmenté ou le traitement palliatif est plus efficace. Un dépistage précoce sans suite est inutile. Bien que le suivi oncologique structuré se soit établi pour beaucoup de différents types de tumeurs, les données disponibles quant aux bénéfices pour les patients restent très restreintes. En cas de carcinome colorectal (CRC), elles sont meilleures que pour la majorité des autres entités tumorales.

Woher kommt diese Unsicherheit über den Stellenwert der Tumornachsorge? Die beiden wichtigsten Biases, die in Studien zur Tumornachsorge vermieden werden müssen, sind der Lead Time (Abb. 1) und der Length Time Bias (Abb. 2). Wird aufgrund einer Nachsorgeuntersuchung ein Rezidiv erkannt, bevor es zu Symptomen kommt, erscheint die Überlebenszeit automatisch länger, völlig unabhängig davon, ob die früher einsetzende Behandlung einen realen Benefit hat (Lead Time Bias). Zudem wird ein langsam wachsendes kolorektales Karzinom mit grösserer Wahrscheinlichkeit in einem asymptomatischen Stadium entdeckt als ein schnell wachsendes (Length Time Bias). Es handelt sich dabei um dieselben Phänomene, die bei Studien zum Thema Screening beobachtet werden können. Idealerweise braucht es also für die Nachsorge randomisierte und verblindete Studien, wel-



Dr. med. Andreas Wicki
Basel



Prof. Dr. med. Viviane Hess
Basel

che jedoch aus praktischen und ethischen Gründen nicht immer durchführbar sind.

Patienten mit metastasiertem CRC haben eine kurative Chance

Metaanalysen haben gezeigt, dass im Durchschnitt ca. 25% der Patienten mit Lebermetastasen und 15% der Patienten mit Lungenmetastasen eines CRC geheilt werden können. Dabei ist die Prognose von Patienten mit metachroner Metastasierung deutlich besser als diejenige von synchron metastasierten. Das ist das erste und wohl das beste Argument für die Tumornachsorge beim mCRC: bei früh erkannten Rezidiven ist eine Heilung potentiell möglich.

Patienten mit St. n. CRC haben ein erhöhtes Risiko für ein Zweitkarzinom

Patienten, die bereits ein CRC durchgemacht haben, haben ein erhöhtes Risiko für ein zweites CRC. Das ist das zweite gute Argument für die Nachsorge: die Nachsorge ist zugleich die Vorsorge bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines CRC haben.

TAB. 1 Nachsorge-Untersuchung beim Kolonkarzinom

KOLON KARZINOM	Monate post Operation						
T3/4 oder N+, MO*	6	12	18	24	36	48	60
Klinische Untersuchung CEA-Titer ²	Vierteljährlich im 1. Jahr		Halbjährlich im 2. und 3. Jahr				+
Koloskopie		+				+ ⁸	
CT Thorax Abdomen ³		+		+	+	+	+

Quelle: www.sggssg.ch, Version 2.10.2014
*für T1/T2 Tumoren siehe Text und www.sggssg.ch

TAB. 2 Nachsorge-Untersuchung beim Rektumkarzinom

REKTUM KARZINOM	Monate post Operation						
T1-4, N+/-, MO	6	12	18	24	36	48	60
Klinische Untersuchung CEA-Titer	Vierteljährlich im 1. Jahr		Halbjährlich im 2. und 3. Jahr				+
Koloskopie		+				+	
Untere flexible Endoskopie	+		+	+			
Endosonographie oder Becken MRI	+	+	+	+			
CT Thorax-Abdomen-Becken		+		+	+	+	+

Quelle: www.sggssg.ch, Version 2.10.2014

Erhöht die strukturierte Nachsorge die Heilungsrate beim CRC?

Sechs randomisierte prospektive Studien haben den Stellenwert der Nachsorge bei Patienten mit CRC untersucht. Vier dieser Studien haben eine numerische, aber keine statistisch signifikante Erhöhung des 5-Jahres-Überlebens gezeigt, zwei haben einen signifikanten Überlebensvorteil nachgewiesen. Schätzungen im Rahmen von Metaanalysen gehen davon aus, dass die strukturierte Nachsorge bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium III die Heilungsraten in absoluten Zahlen um 7–15% (1) erhöhen kann. Dieser Benefit ist ähnlich gross wie der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem CRC im gleichen Stadium.

Wer profitiert von einer Tumornachsorge beim CRC?

Beim Stadium I ist die Heilungsrate mit alleiniger Chirurgie schon sehr hoch. Die krebspezifische 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 90%. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Stadium I sozusagen durch die Nachsorge geheilt werden kann, ist klein. Aufgrund der überschaubaren Datenlage gibt es Richtlinien, die eine strukturierte Nachsorge im Stadium I nicht empfehlen. Die neueste Version der Schweizer Guidelines hat hingegen die Nachsorge auch im Stadium I ins Programm aufgenommen. Im Stadium II und III liegt die krebspezifische 10-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Bereich von 80 respektive 60% (2). Hier ist die Tumornachsorge generell vorgesehen. Ganz selbstverständlich wird auch bei kurativ behandelten Patienten mit Stadium IV nachgesorgt. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos wird die Nützlichkeit als gegeben angenommen, auch wenn dezidierte Daten weitgehend fehlen. Prinzipiell profitieren von einer Nachsorge nur Patienten, die im Fall der Diagnose eines Rezidivs auch in der Lage wären, eine weitere (chirurgische, strahlentherapeutische und/oder medikamentöse) Therapie zu tolerieren. Daher kann es sein, dass die Nachsorge bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen nicht indiziert

ist, auch wenn sich der Patient vom Stadium der Erkrankung her für eine Nachsorge qualifizieren würde. Drei der oben erwähnten sechs randomisierten prospektiven Studien haben sehr alte oder Patienten mit Komorbiditäten ausgeschlossen.

Welche Richtlinien gibt es für die Nachsorge von CRC?

International betrachtet gibt es eine Fülle verschiedener Richtlinien zur Nachsorge beim kolorektalen Karzinom, u.a. von der American Society of Clinical Oncology (ASCO), der American Society of Colon and Rectal Surgeons, dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der European Society for Medical Oncology (ESMO). In der Schweiz wird die Nachsorge kolorektaler Karzinome i.d.R. gemäss den Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) durchgeführt. Das jüngste Konsensuspapier wurde im Oktober 2014 publiziert (3) (Tab. 1 und 2).

Die strukturierte Nachsorge dauert i.d.R. 5 Jahre. Alle Tumorstadien einbezogen beträgt das Rezidivrisiko für kurativ behandelte CRC nach mehr als 5 Jahren je nach Datenbank um die 1.5%. Spätrezidive sind bei Rektumkarzinomen etwas häufiger als bei Kolonkarzinomen.

Wie wird die Nachsorge beim Kolonkarzinom durchgeführt?

Zur Suche nach Zweittumoren im Kolon werden Kolonoskopien perioperativ, nach 1 Jahr, nach 4 Jahren und danach alle 5 Jahre durchgeführt.

Zur Suche nach Fernmetastasen wird jährlich ein CT Thorax/Abdomen durchgeführt. Zudem wird der Tumormarker CEA, je nach Risikosituation und Intervall seit der Operation, alle 3–12 Monate bestimmt (Tab. 1). Dabei ist es wichtig, Anstiege des CEA-Wertes auch innerhalb des Normbereiches ernst zu nehmen.

Auch bei Patienten, die initial kein erhöhtes CEA hatten, wird CEA in der Tumornachsorge bestimmt. Das liegt daran, dass eine neu aufgetretene Expression von CEA bei initial CEA-negativen CRC bei bis zu einem Drittel der Rezidive nachgewiesen werden kann.

Wie wird die Nachsorge beim Rektumkarzinom durchgeführt?

Prinzipiell ist die Nachsorge des Rektumkarzinoms vergleichbar mit derjenigen des Kolonkarzinoms. Als relevanter Unterschied wird eine intensivere Nachsorge des Lokalbefundes durchgeführt. Dazu sind flexible untere Endoskopien (nach 6, 18 und 24 Monaten) sowie Endosonographien oder MRI des Beckens (6, 12, 18, 24 Monate) vorgesehen (Tab. 2).

Weitere wichtige Aspekte der Tumornachsorge: „survivorship care“

Wie oben erwähnt ist das primäre Ziel der Nachsorgeuntersuchungen die frühe Erkennung und Therapie von Rezidiven. Gleichzeitig können und sollen die Patienten im Rahmen dieser Kontakte bezüglich weiterer wichtiger Aspekte beraten werden – im englischen Sprachraum die sogenannte „survivorship care“.

Spätfolgen der Therapie

Oxaliplatin – in Kombination mit 5FU die Standardtherapie nach reseziertem Kolonkarzinom – führt dosisabhängig zu einer peripheren Polyneuropathie (PNP). Obwohl diese Chemotherapie-induzierte

PNP bei der Mehrheit der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Chemotherapie regredient ist, persistiert sie bei ca. 10% der Patienten und kann im Alltag sehr belastend sein (Mühe mit der Feinmotorik beim Anziehen, Schreiben etc., beim Gehen, Schmerzen an den Fusssohlen etc.). Bisher hat sich keine Therapie als verlässlich durchgesetzt (Vitamin B6, Neuroleptika, Physiotherapie, Ergotherapie etc.), trotzdem ist es wichtig nach diesen Symptomen zu fragen und – idealerweise innerhalb einer klinischen Studie – Therapieansätze und/oder Unterstützungsmöglichkeiten im Alltag zu erörtern.

Nach multimodaler Therapie des lokalisierten Rektumkarzinoms sind die Spätfolgen im gastrointestinalen (chronische Diarrhoe, Inkontinenz) und urogenitalen (Inkontinenz, erektile Dysfunktion) Bereich auch Jahre nach der Therapie bei 5-10% der Patienten ein relevantes Problem.

Familiäres Risiko

Oft wird die Beratung der Familienangehörigen aus Organisations- und Zeitgründen nicht während der Akutbehandlung des Patienten durchgeführt. Sie sollte in der Nachsorge nicht vergessen werden. Neben den allgemein gültigen Empfehlungen zum Screening mit Koloskopie oder immunologischem Stuhltest auf Blut (50–70-jährige Personen, in der Schweiz kassenpflichtig) gilt es, Familien mit hereditärer Disposition nicht zu verpassen. Als Richtlinien, ob eine genetische Beratung und -untersuchung auf familiäre Krebs syndrome indiziert sind, können die NCCN guidelines (www.nccn.org) herangezogen werden. Neben der Familienanamnese (mit mind. drei Betroffenen in den entsprechenden Bethesda-Kriterien) kann auch der Koloskopie-Befund (multiple Adenome als Hinweis auf APC- oder MUTYH-Gendefekt) und/oder die Untersuchung des Tumorgewebes auf Mikrosatelliten-Instabilität (HNPCC) auf eine familiäre Disposition hinweisen. Wenn Kriterien zur genetischen Abklärung nicht erfüllt sind, der Patient aber bei Diagnosestellung unter 60-jährig war, gilt die allgemeine Empfehlung, dass Verwandten ersten Grades (Geschwister, Kinder) eine Screening-Koloskopie empfohlen wird, sobald sie das „Alter bei Diagnosestellung minus 10 Jahre“ erreichen. Beispiel: Der Tochter einer mit 52 Jahren erkrankten Patientin wird geraten mit 42 Jahren eine Koloskopie durchzuführen.

Psychosoziale Aspekte, Selbsthilfegruppen

Eine Krebserkrankung kann ein „life-changing event“ sein, insbesondere können krankheitsbedingte Rollenveränderungen ein bis anhin funktionierendes psychosoziales Gefüge destabilisieren. Nicht selten zeigen sich die Folgen davon erst in der Zeit nach der aktiven Behandlungsphase. Bei den Nachsorgeuntersuchungen ist daher dieser Aspekt anzusprechen, damit frühzeitig Unterstützung angeboten werden kann, falls notwendig. Gerade bei der Wiedereingliederung in den Arbeitsprozess ist das erste halbe Jahr nach Ende der Therapie für die Langzeitprognose entscheidend. Anders als im englischen Sprachraum ist in der Schweiz das Angebot an Selbsthilfegruppen klein. Die Schweizerische Krebsliga (www.krebsliga.ch) dient als Anlaufstelle, um solche zu vermitteln oder beim Aufbau zu unterstützen.

Körperliche Bewegung und andere Lifestyle-Faktoren

Aus mehreren grossen epidemiologischen Studien ist bekannt, dass Übergewicht und körperliche Inaktivität sowohl bei der Entstehung als auch bei der Rückfallrate des kolorektalen Karzinoms eine wichtige Rolle spielen (5). In Beobachtungsstudien ist sogar eine gewisse

Dosis-Wirkung-Beziehung zu erkennen: Je mehr sich die (ehemaligen) Patienten nach der Krebserkrankung bewegen, desto kleiner ist die Rückfallrate. Allerdings wurde dies bisher nicht in einer Interventionsstudie bestätigt (diese sind aktuell am rekrutieren: z.B. CHALLENGE Studie). Auch die ideale Art und das Ausmass der körperlichen Aktivität, die empfohlen werden sollen, sind unklar. Generell ist es empfehlenswert, die vermehrte Bewegung individuell in den Alltag zu integrieren: für den einen mag das durchaus dreimal pro Woche Schwimmen und Joggen sein, für andere ist es vermehrte Gartenarbeit, Hundespaziergänge oder Verzicht aufs Auto für kurze Strecken. Viele Fachgesellschaften empfehlen fünfmal pro Woche eine moderate körperliche Aktivität jeweils während 30 Minuten (z.B. rasches Gehen).

Der Einfluss der Ernährung, sowohl auf die Tumorentstehung als auch die Rückfallquote, ist schwierig zu messen und konnte bisher in epidemiologischen Studien nicht direkt nachgewiesen werden. Ernährungsratschläge sollten daher nicht zu einschränkend sein.

Qualität der Tumornachsorge nach CRC in der Schweiz

Gemäss einer kürzlich durchgeführten Studie wird in der Schweiz die SGG-Nachsorge nur bei 23-33 % der kurativ behandelten Patienten mit CRC gemäss den Richtlinien durchgeführt (4). Diesbezüglich besteht ein gewisser Nachholbedarf. Wahrscheinlich ist es am besten, wenn die Nachsorge von einer definierten ärztlichen Fachperson koordiniert und in Zusammenarbeit mit den beteiligten Fachspezialisten durchgeführt wird.

Dr. med. Andreas Wicki

Prof. Dr. med. Viviane Hess

Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

Andreas.Wicki@usb.ch

Viviane.Hess@usb.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die strukturierte Nachsorge des kolorektalen Karzinoms kann die Heilungsraten dieses Tumors absolut um 7-15 % erhöhen
- ◆ Die Nachsorge eines CRC ist immer gleichzeitig die Vorsorge eines kolorektalen Zweitumors
- ◆ Die Adhärenz zur Tumornachsorge nach kurativ behandeltem CRC ist verbesserungswürdig. Idealerweise sollte die Nachsorge aus einer Hand koordiniert und interdisziplinär durchgeführt werden

Messages à retenir

- ◆ Le suivi structuré du carcinome colorectal peut augmenter les taux de guérison absolus de cette tumeur de 7 à 15 %
- ◆ Le suivi oncologique d'un CRC représente toujours la prévention d'une récurrence
- ◆ L'adhérence au suivi oncologique après traitement curatif d'un CRC doit être améliorée. Dans l'idéal, le suivi oncologique devrait être coordonné par la même personne d'une manière interdisciplinaire

Literatur:

1. Buie WD, Attard JA. Follow-up recommendations for colon cancer. Clinics in colon and rectal surgery. 2005;18(3):232-43
2. Tarantino I et al. Relative survival is an adequate estimate of cancer-specific survival: baseline mortality-adjusted 10-year survival of 771 rectal cancer patients. Ann Surg Oncol 2013;20(12):3877-84
3. http://www.sggssg.ch/uploads/media/CRC_SGG_September_2014_DE_01.pdf
4. Viehl CT et al. Inadequate Quality of Surveillance after Curative Surgery for Colon Cancer. Ann Surg Oncol 2010;17(10):2663-9
5. Meyerhardt JA et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol 2006; 24:3527-34