

Gastrointestinale Tumoren

Von Leberresektionen und fitten Patienten

Im Rahmen des 1. WCGIC-Updates am 10. Juli 2015 in Innsbruck wurden aktuelle Erkenntnisse auf dem Gebiet der gastrointestinalen Malignome diskutiert. Einige der Vortragenden nehmen auf dieser Doppelseite zu rezenten Entwicklungen im chirurgischen und internistischen Bereich sowie auf dem Gebiet der Mutationstestung Stellung. Redaktion: Dr. Judith Moser

Von 1. bis 4. Juli 2015 ging in Barcelona der 17. World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC) über die Bühne. Inhalte des Kongresses waren Thema des 1. WCGIC-Updates 2015, das am 10. Juli in Innsbruck von der Firma Merck und der Innsbrucker Klinik für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie veranstaltet wurde. Dabei lag der Schwerpunkt auf der chirurgischen Onkologie des Gastrointestinaltraktes (GIT). Unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano referierten Experten der Medizinischen Universität

Innsbruck über Neues aus dem oberen GIT (Priv.-Doz. Dr. Alexander Perathoner), dem unteren GIT (Priv.-Doz. Dr. Reinhold Kafka-Ritsch), dem Fachgebiet der Pathologie (Univ.-Prof. Dr. Patrizia Moser), der internistischen Onkologie (Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer) und der Metastasen-chirurgie (Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano). Weiters wurde die RAS-Testung an der Klinik Innsbruck beleuchtet (Dr. Claudia Manzl). Ein wichtiges Thema im Zusammenhang mit gastrointestinalen Tumoren ist aufgrund seiner hohen Inzidenz und häufig

späten Diagnosestellung im metastasierten Stadium das kolorektale Karzinom. Umfangreiche Therapiealgorithmen, welche die Feststellung des RAS-Mutationsstatus inkludieren, kommen im Rahmen des Managements der fortgeschrittenen Erkrankung zur Anwendung. Bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps kann der Einsatz von EGFR-Hemmern wie Cetuximab (Erbix®) zusätzlich zur Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose beitragen.

¹ Mansmann UR et al., J Clin Oncol 2012; 30 (suppl 34; abstr 427)

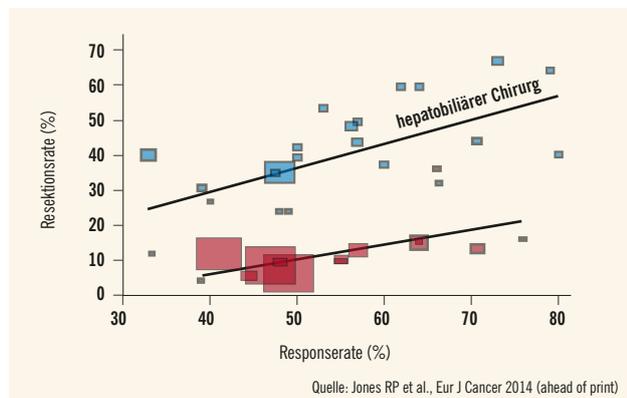


Abb. 1: Zusammenhang zwischen Response- und Resektionsrate ist bei HPB-Chirurgen ausgeprägter und steiler

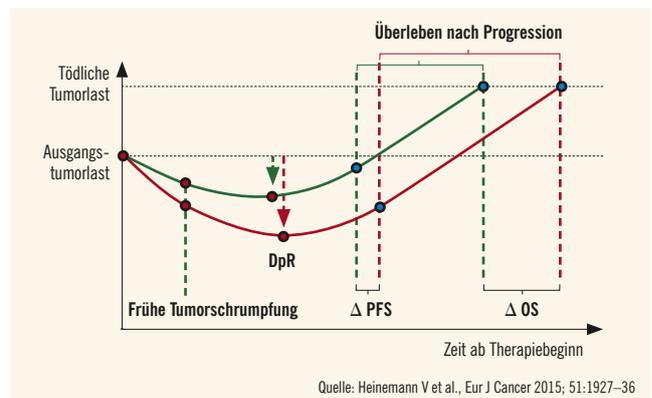


Abb. 2: Bedeutung der Ansprechtiefe für die Therapieentscheidung bei zwei verschiedenen Patientenpopulationen



Dr. Claudia Manzl
 Institut für Pathologie, molekularpathologisches Labor, Medizinische Universität Innsbruck

Bis heute ist die RAS-Testung der für die Therapie des mCRC wichtigste Marker, wie zahlreiche Studien (FIRE-3, CALGB) in den letzten Jahren gezeigt haben. Dabei ist der Wildtyp-Status von großem Interesse, da für die Behandlung von Wildtyp-Patienten mit EGFR-Antikörpern wie Cetuximab die wohl beeindruckendsten Daten hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt wurden. Neues auf dem Gebiet der molekularen Analyse wird sich in den nächsten Monaten mit Sicherheit aus der RAS-Testung zirkulierender Tumor-DNA (liquid Biopsies) ergeben. Diese Testung bietet den Vorteil der nichtinvasiven Probenentnahme und des genetischen Monitorings während der Behandlung der Patienten, um schneller auf mögliche Resistenzmutationen in den RAS-Genen reagieren zu können.

Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano, MAS, MSc
 Universitätsklinik für Viszeral-, Transplantations- und
 Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck



Wie beurteilen Sie den aktuellen Stellenwert der Resektion von Lebermetastasen?

Beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) gilt die Entfernung der Lebermetastasen mittlerweile als State of the Art. Man geht heute mehrheitlich vor und folgt kombinierten Strategien unter Anwendung lokal ablativer Verfahren wie Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation. Wir streben schlussendlich immer eine R0-Resektion an. Bei synchron metastasierter Situation mit einem Primum in situ und Lebermetastasen wird bei asymptomatischem Tumor versucht, mit neoadjuvanten Konzepten zuerst Tumorfreiheit in der Peripherie zu erreichen. Wir glauben, dass dies ein zukunftsträchtiges Modell ist. Inzwischen geht man dazu über, auch große Leberresektionen in Kombination mit der Entfernung des Primärtumors durchzuführen, vor allem, wenn es sich um Tumoren des rechten Hemikolons handelt. Früher galt die Regel, dass ab zwei befallenen Lebersegmenten nur die Lebermetastasen in einer Sitzung reseziert werden.

Diese beim mCRC entwickelten Modelle werden zunehmend auf andere Entitäten ausgedehnt. Bei neuroendokrinen Tumoren macht die Entfernung von Lebermetastasen auch im Hinblick auf die Symptomkontrolle Sinn, da die Patienten hauptsächlich an den Folgen der Hormonproduktion durch diese Tumoren sterben und weniger aufgrund des massiven Wachstums der hepatischen Herde. Daher soll nicht nur das Primum entfernt, sondern auch eine Reduktion der Lebermetastasen erreicht werden. Hinweise auf den Nutzen von Leberresektionen finden sich auch im Bereich anderer Malignome wie GIST, Nierenzellkarzinom, Melanom oder Tumoren der reproduktiven Organe aber auch bei Oligometastasierung beim Pankreas-, Magen- und Mammakarzinom, sodass inzwischen eine Reihe an anderen Indikationen definiert wurde. Ein wichtiger Aspekt besteht in der Qualitätssicherung. Die Qualität der Metastasen Chirurgie ist von der Erfahrung des Operateurs abhängig. Spezialisierte Zentren, an denen häufig Leberresektionen durchgeführt werden, können dem Patienten einen entsprechenden Benefit bieten.

Haben sich im Bereich der Chirurgie des Primärtumors Neuerungen ergeben?

Hier zeigen mittlerweile randomisierte Studien mehrfach, dass das laparoskopische Vorgehen äquivalent zum offenen Vorgehen ist. Die Patienten haben unmittelbar nach einer laparoskopischen Operation zwar einige Vorteile, diese gleichen sich aber relativ rasch zwischen den beiden Gruppen aus. Daher sind beide Strategien praktisch gleichwertig zu sehen, weshalb die spezifischen Umstände oder Erfahrungen für die Auswahl der Methode ausschlaggebend sein werden.

Welche Zeitdistanz sollte idealerweise bis zur Leberresektion eingehalten werden?

Diesbezüglich gibt es keine harten Daten. Bei Indikationen außerhalb des mCRC ist es optimal, möglichst lang mit der Resektion zu warten, um das biologische Verhalten des Tumors kennenzulernen. Hier haben wir sonst keinen Parameter. Ein langes Zeitfenster von zumindest einem Jahr ist daher sehr günstig. Beim CRC wird zeitnahe operiert, sobald eine Metastasierung auftritt oder eine R0-Resektion nach „down sizing“ unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten erreichbar scheint.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer
 Universitätsklinik für Innere Medizin I,
 Medizinische Universität Innsbruck



Welche Rolle spielt die Fitness des Patienten für das klinische Management des mCRC?

Diese Frage hat unmittelbare Bedeutung für die klinische Praxis, wobei für die Einstufung des Patienten unterschiedliche Kriterien zur Anwendung kommen können, etwa der WHO-Status oder der ECOG-Status. Häufig spielt aus meiner Sicht die funktionelle Belastbarkeit eine große Rolle. Ich versuche im Patientengespräch zu eruieren, ob der Patient sich selbst versorgen kann. Dementsprechend wird eine Einstufung vorgenommen. Die Fitness ist für die Therapiewahl ausschlaggebend; eine aktive Induktionstherapie, wie sie etwa zwecks Erreichen einer Tumorschrumpfung erforderlich ist, kann beispielsweise eher nur bei fitten Patienten verordnet werden.

Tumorkontrolle ist einerseits Stabilisierung und andererseits Ansprechen. Was steht hinter der Qualität des Ansprechens, und wie sehen Sie die Korrelation mit dem längeren Gesamtüberleben?

Die Erstlinientherapie wirkt sich in besonderem Maße auf das Überleben des Patienten mit mCRC aus. Heute ist die Zugabe von EGFR- und VEGF-Antikörpern zur Erstlinien-Chemotherapie ein anerkannter Standard, der zur Anwendung kommt, wenn die Patienten fit genug sind. Wie Daten, z. B. in der FIRE3-Studie zeigen, korreliert ein frühes und tiefes Ansprechen mit Vorteilen in Bezug auf das Überleben. Mansmann et al. konnten bei einem signifikant größeren Prozentsatz der Patienten unter der Kombination aus Chemotherapie und EGFR-Hemmer-Therapie ein tiefes Ansprechen feststellen als unter der Chemotherapie alleine; dieser Parameter stellte sich im Rahmen der Analyse als signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben heraus¹.

Gibt es eine therapeutische Empfehlung für unterschiedliche Genprofile?

Abgesehen vom RAS-Mutationsstatus liegen nach wie vor leider keine Biomarker vor, die man in der klinischen Praxis direkt umsetzen kann. Beispielsweise läuft immer noch die Diskussion um das optimale Management des BRAF-mutierten Patienten, bis jetzt gibt es aber keine echten Richtlinien in diesem Bereich. Man geht davon aus, dass diese Patienten eine ungünstige Prognose aufweisen, weshalb zumindest eine Tripeltherapie bzw. eventuell auch eine Quadrupel-Therapie in der Erstlinie in Frage kommt. Diese Vorgaben basieren allerdings auf indirekten Schlüssen, die aus den vorhandenen Beobachtungen gezogen werden.



Univ.-Prof. Dr. Patrizia Moser
 Institut für Pathologie, Medizinische Universität Innsbruck

Beim WCGIC 2015 wurde erneut die Wichtigkeit interdisziplinärer Tumorboards bei onkologischen Patienten gezeigt. Thema war auch das multidisziplinäre Management bei Patienten mit genetischer Disposition wie dem Lynch-Syndrom. Bei diesen Patienten zeigt sich, wie wichtig die Anamnese für eine optimale diagnostische und therapeutische Betreuung unserer Patienten ist.