

# Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) bei der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK)

Für Ärzte und Fachpresse

## Metastasiertes Kolonkarzinom

### Darmkrebs

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört mit über 62.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zu den häufigsten malignen Tumoren und stellt mit etwa 27.000 Todesfällen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar.<sup>1</sup>

In über 90 % der Fälle handelt es sich um Adenokarzinome. Zwar sind 70-80 % der Patienten nach chirurgischer Resektion frei vom Primärtumor, jedoch beträgt das kumulative 5-Jahres-Überleben in lokalisierten Stadien nur circa 60 %.<sup>2</sup>

Da das KRK lange Zeit symptomatisch unspezifisch voranschreitet, wird es oft erst spät erkannt.<sup>3</sup>

### Metastasierungshäufigkeit

Aufgrund der häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellten Erstdiagnose, entwickeln etwa ein Drittel der KRK-Patienten im Laufe der Erkrankung Fernmetastasen in anderen Organsystemen.

Etwa ein Viertel der Betroffenen weist Metastasierungen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors auf.<sup>4 5</sup> In rund 80 % der Fälle ist die Leber betroffen,<sup>6</sup> in geringerem Ausmaß auch Lunge, Gehirn und das skelettale System.<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.1 – August 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>

<sup>2</sup> Pohl, M. u. W. Schmiegel: Kolorektale Karzinome. *Dt. Med. Wochenschrift*. 2013; 138:1790–1795.

<sup>3</sup> <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/was-ist-darmkrebs.php#inhalt10>

<sup>4</sup> Mantke R, Schmidt U, et al.: Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38:259–65.

<sup>5</sup> van der Pool AE, Damhuis RA, et al.: Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis*. 2012; 14:56–61.

<sup>6</sup> Arnold, Dirk; Stein, Alexander: Kolorektales Karzinom: Innovationen bei den multimodalen Therapien. *Deutsches Ärzteblatt*. 2014; 111(6). <http://www.aerzteblatt.de/archiv/153780/Kolorektales-Karzinom-Innovationen-bei-den-multimodalen-Therapien>

<sup>7</sup> Schmiegel et al. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" - Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII) *Z Gastroenterol*. 2008; 46:1–73.

Nur 15-20 % der Lebermetastasen gelten als primär resektabel. Das 5-Jahres-OS beträgt jedoch auch unter diesen positiven Prämissen nur 25-40 %.<sup>8</sup>

## Zahlen zum Kolonkarzinom in Deutschland

	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	33.740	28.490
standardisierte Erkrankungsrate*	57,1	36,8
Sterbefälle	13.772	12.200
standardisierte Sterberate*	22,4	13,3
5-Jahres-Prävalenz	116.200	97.200
relative 5-Jahres-Überlebensrate	63 %	63 %

\* Daten für das Jahr 2012, je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach Europastandard

Quelle: Krebs in Deutschland 2011/2012<sup>9</sup>

## Entstehung des Kolorektalkarzinoms

Ursachen für das Kolorektalkarzinom können endogene und exogene Faktoren sein.

Etwa 75 % der Darmkrebserkrankungen entstehen sporadisch also ohne erbliche Veranlagung oder positive Familienanamnese.<sup>10</sup> Mit zunehmendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko. Dem kann jedoch durch konsequente Prävention begegnet werden, da in den meisten Fällen bereits 10 bis 15 Jahre vor der Dysplasie Vorstufen der Tumoren nachweisbar sind.

Die Hauptrisikofaktoren für ein sporadisches Kolonkarzinom werden verschiedenen Lebensgewohnheiten zugeschrieben. Bewegungsmangel, Übergewicht und eine fettreiche, ballaststoffarme Ernährung mit viel rotem Fleisch sowie geringer Gemüseverzehr erhöhen das Risiko demnach ebenso wie der übermäßige Konsum von Alkohol und Tabak.

Zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2.<sup>11</sup>

<sup>8</sup> Schmiegel, W.: Lebermetastasen bei KRK – Standards und neue Studien, Abstract auf dem GI-Oncology 2010. [http://www.gi-oncology.de/download/2010/Abstracts/5-02a\\_Schmiegel.pdf](http://www.gi-oncology.de/download/2010/Abstracts/5-02a_Schmiegel.pdf)

<sup>9</sup> Krebs in Deutschland 2011/2012, Darm, 39 ICD-10, C18-C21. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/kid\\_2013\\_c18-21\\_darm.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c18-21_darm.pdf?__blob=publicationFile)

<sup>10</sup> Rüschoff J, Büttner R, Pathologie, 2013.

<sup>11</sup> [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs\\_node.html?jsessionid=1FB11B1878124F230DB98A3651862C78.2\\_cid372](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html?jsessionid=1FB11B1878124F230DB98A3651862C78.2_cid372)

Darüber hinaus kann auch eine erbliche Disposition und positive Familienanamnese vorliegen.

Geschätzte 5-8 % der Darmkrebsfälle weisen eine erbliche Veranlagung auf. Das erbliche Lynch-Syndrom (HNPCC) macht bis zu 5 % der KRK-Fälle aus, die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) etwa 1 %.

Syndrome wie diese erhöhen das Risiko, bereits in jungen Jahren an einem KRK zu erkranken. Dies betrifft etwa 20-25 % der beobachteten Darmkrebsfälle. Liegt eine positive Familienanamnese vor, empfehlen die Leitlinien eine Vorsorgeuntersuchung auch vor dem 50. Lebensjahr.<sup>10</sup>

## **Symptome**

Entwickelt sich ein Tumor im Dick- oder Enddarm, verursacht er in der Regel zunächst keine spezifischen Beschwerden. Nur eine Darmkrebsvorsorge, wie das gesetzliche Früherkennungsprogramm in Deutschland, bietet die Möglichkeit, Darmkrebsvorstufen rechtzeitig zu erkennen, zu entfernen und bei fortgeschrittenen Stadien eine geeignete Therapie einzuleiten.

Ändern sich die Stuhlgewohnheiten, etwa in Form eines häufigen Wechsels zwischen Verstopfung und Durchfall, kann dies auf eine Darmkrebserkrankung hindeuten.

Zu der eher unspezifischen Symptomatik gehören auch verminderte Leistungsfähigkeit, andauernde Müdigkeit oder immer wieder auftretendes leichtes Fieber und Nachtschweiß.

Bei fortschreitendem Krankheitsverlauf zeigen die Betroffenen typische Symptome. Hierzu zählen Blutarmut, Gewichtsverlust, ein Darmverschluss oder kolikartige Bauchschmerzen, die Übelkeit und Erbrechen auslösen.<sup>12</sup>

## **Typischer Krankheitsverlauf**

In den meisten Fällen entsteht Darmkrebs auf der Basis gutartiger Adenome oder Darmpolypen, die nicht therapiert werden und maligne entarten.

Unbehandelt entwickeln sich die Adenome zu invasiven Karzinomen – der Tumor dringt in die Darmwand ein und befällt auch angrenzendes Gewebe und Lymphknoten.

---

<sup>12</sup> <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/symptome.php#inhalt3>

## **Verlauf der metastasierten Erkrankung**

Falls ein kolorektales Karzinom metastasiert, streut es in etwa 80 % der Fälle in die Leber. Die Metastasen werden meist in der Nachsorge per Ultraschalluntersuchung oder CT entdeckt, können aber bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KRK vorliegen. Oberstes Therapieziel in diesem Stadium ist die vollständige Entfernung des Tumors aus der Leber durch eine potenziell kurative Resektion.

Seltener kommt es auch zu Tumorabsiedlungen in Lunge, Gehirn und innerhalb des Bauchfells.<sup>13</sup> Entsprechend anspruchsvoll gestaltet sich auch der therapeutische Ansatz in diesem Krankheitsumfeld.

## **Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms**

Grundsätzlich sollte ein interdisziplinäres Tumorboard über die Therapie entscheiden, um die bestmögliche Option zu finden.<sup>14</sup>

## **Behandlung des Primärtumors**

Als Standard für die Therapie des mKRK gilt zunächst eine chirurgische Entfernung des kolorektalen Primärtumors, deren Technik, Art und Ausmaß von den individuellen Gegebenheiten – u. a. Stadium, Lokalisation, versorgende Gefäße, Lymphabflussgebiet – abhängt.

## **Therapie der Lebermetastasen**

Die Therapie von Lebermetastasen vom Darmkrebs ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Es steht eine Vielzahl von systemischen Substanzen und loko-regionären Therapieverfahren zur Verfügung. Ziel ist es, für jeden einzelnen Patienten die bestmögliche, individuell zugeschnittene Therapie(-sequenz) zu finden. Dies erfolgt unter Berücksichtigung von Tumorausbreitung, Tumorbiologie, Patientenalter, Vorerkrankungen und persönlichen Wünschen des Patienten.

Die Resektion von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom ist seit langem etabliert und wird in den Leitlinien empfohlen. Eine vollständige chirurgische Entfernung der Metastasen ermöglicht 5-Jahres-Überlebensraten um 50 % und für 15-20 % der Patienten eine dauerhafte Rezidivfreiheit ohne fortgesetzte Therapie.

---

<sup>13</sup> <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/darmkrebs/erkrankungsverlauf.html>

<sup>14</sup> Schmiegel, W et al. 2010, a.a.O.

Da eine Oligometastasierung oder systemische Tumordissemination nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden kann, beginnt die Behandlung auch bei resektabler Metastasierung häufig mit einer systemischen Chemotherapie. Der Verlauf der Erkrankung über die nachfolgenden ca. 3 Monate gibt dann Anhaltspunkte für die Planung lokaler Maßnahmen („test of time“). Sinnvoll ist dies auch beim Vorliegen ungünstiger prognostischer Merkmale, z.B. synchroner und/oder multifokaler Metastasierung.

Sind Metastasen initial nicht R0-resektabel, kann bei gutem Ansprechen auf eine Konversionstherapie in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper eine sekundäre Resektabilität herbeigeführt werden. Dies ist bei etwa 5-10 % der Patienten der Fall. Insbesondere bei auf die Leber begrenzter Metastasierung werden auch loko-regionäre Verfahren (zum Beispiel TACE<sup>15</sup> oder SIRT) als Konversionstherapien bei potentiell resektabler Metastasierung evaluiert.

Auch palliative Therapieansätze bei leberdominanter Erkrankungssituation setzen verstärkt auf die weitestmögliche lokale Entfernung aller nachgewiesenen Tumormanifestationen. So können leberbezogene Beschwerden (Leberschmerzen, Gallengangstau, Störung der Leberfunktion) verringert und das Überleben und chemotherapiefreie Intervalle verlängert werden. Dabei gewinnen lokal-interventionelle Therapien wegen ihrer geringen Invasivität an Bedeutung. Hier finden thermische Ablationsverfahren (Radiofrequenz- und Mikrowellenablation), extrakorporale oder katheterbasierte hypofraktionierte Radiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy - SBRT, interstitielle Hochdosis-Brachytherapie) und die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT, auch Radioembolisation genannt) Anwendung.

---

<sup>15</sup> Transarterielle Chemoembolisation.

## **Rolle der SIRT bei der Behandlung dieser Indikation laut aktueller Studienlage**

Seit der Zulassung im Jahre 2002 liegen für das mKRK zahlreiche prospektive, teils randomisierte Studien zum effektiven Einsatz der SIRT alleine oder in Kombination mit Chemotherapie (5-FU) vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit der SIRT wurde dabei sowohl in der Erstlinientherapie als auch in späteren Therapielinien bei mit Chemotherapie vorbehandelten mKRK-Patienten untersucht.

### **SIRFLOX-Studie** (s. auch Factsheet zur SIRFLOX-Studie)

- Erstlinientherapie mKRK mit leberdominanter Erkrankung
- 2 Therapie-Arme: (A) mFOLFOX + SIRT versus (B) mFOLFOX
- Patientenzahl: 530
- Ergebnisse:
  - Lokales progressionsfreies Überleben (PFS) in der Leber signifikant verlängert: (A) 20,5 Monate versus (B) 12,6 Monate (PFS-Vorteil von 7,9 Monaten mit SIRT)
  - Ansprechrate (ORR) in der Leber signifikant größer: 78,7 % versus 68,8 %
  - PFS systemisch: (A) 10,7 Monate versus (B) 10,2 Monate
  - Gesamtüberleben: Ergebnisse für 2017 erwartet.

### **Weitere relevante Studien:**

- Die Studien-Designs der **FOXFIRE-Studie** (nur in Großbritannien rekrutiert) und der internationalen **FOXFIRE Global-Studie** gleichen dem der SIRFLOX-Studie, jedoch variierte das Chemotherapie-Schema minimal. Sie untersuchten ebenfalls die Effektivität und Sicherheit von SIRT mit Y-90 Harz-Mikrosphären in Kombination mit Chemotherapie versus Chemotherapie alleine in der Erstlinientherapie des mKRK mit leberdominanter Metastasierung. Insgesamt wurden in diese beiden Studien bis 2015 über 500 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse befinden sich noch in der Auswertung und sollen 2017 vorliegen.
- Die Daten der insgesamt über 1000 Patienten aus allen drei Studien werden gepoolt und daraufhin analysiert, ob die Kombination mit SIRT neben besserer lokaler Tumorkontrolle auch einen Überlebensvorteil bringt.

## **Rolle der SIRT bei der Behandlung der Indikation laut aktuellen Leitlinien**

Im Folgenden wird die Rolle der SIRT in den aktuell gültigen Fassungen der deutschsprachigen ([S3-Leitlinie, AWMF](#)), europäischen ([ESMO](#)) und amerikanischen ([NCCN](#)) Leitlinien dargestellt.

Da Leitlinien zwar in regelmäßigen Abständen, jedoch nicht jedes Jahr aktualisiert und verabschiedet werden, können neueste Erkenntnisse aus aktuellsten Studienergebnissen oft nicht unmittelbar integriert werden. Es ist daher empfehlenswert, stets die aktuelle Studienlandschaft zu verfolgen und die Erkenntnisse daraus nach ärztlichem Ermessen in die individuelle Therapie jedes einzelnen Patienten zu integrieren.

Im August 2016 wurden von der European Society of Medical Oncology (ESMO) die neuen Leitlinien zum kolorektalen Karzinom veröffentlicht. Sie stellen die derzeit aktuellsten Leitlinien dar.

### **ESMO consensus guidelines colorectal cancer (August 2016)**

- In den aktuellen ESMO-Leitlinien wird den lokalen Therapieoptionen wie der Metastasen Chirurgie und den loko-regionären Verfahrenstechniken (z.B. SIRT) in der Behandlung von kolorektalen Metastasen ein hoher Stellenwert beigemessen.
- Die Wahl des am besten geeigneten Verfahrens soll im interdisziplinären Tumorboard in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation, dem Patientenalter, den Komorbiditäten und dem Therapieziel (Heilung versus lokale Tumorkontrolle) festgelegt werden.
- Die Empfehlung zur SIRT lautet:
  - Therapieoption für Patienten, die eine auf die Leber beschränkte Metastasierung aufweisen und bei denen die verfügbaren Chemotherapien keine Wirkung mehr zeigen. Mit Evidenzlevel II und Empfehlungsgrad B ist diese Empfehlung als relativ stark anzusehen.
  - Der Einsatz der SIRT in früheren Therapielinien kann zur „Konsolidierung“ d.h. zur Erhaltung und Vertiefung des Therapieansprechens durchaus eine interessante Therapieoption darstellen, sollte aber innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.<sup>16</sup>

---

<sup>16</sup> Wörtlich: „Radioembolisation (and chemoembolisation) of CLM in earlier treatment lines may be interesting as ‘consolidation treatment’ but should be limited to clinical trials.” In: Van Cutsem E et al. *Annals of Oncology*. 2016 Aug; 27(8):1386-422.

**S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom** (Version 1.1 – August 2014, die Gültigkeit der Leitlinie wurde im Oktober 2016 bis 13.06.2018 verlängert)

- Empfehlung zur SIRT aus dem Jahr 2013 (Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel 2a):
  - Eine SIRT zur Behandlung von disseminierten kolorektalen Lebermetastasen sollte nur bei Patienten durchgeführt werden, für die keine andere Therapieoption infrage kommt und dann nur innerhalb klinischer Studien.
  - Für eine endgültige Bewertung, insbesondere hinsichtlich Überleben und Lebensqualität liegen zu wenige Daten vor. Deshalb sollten Patienten, die für eine SIRT in Frage kommen, nur innerhalb klinischer Studien behandelt werden.
- Da die Empfehlung aus dem Jahr 2013 stammt, sind wichtige Studien-Erkenntnisse der letzten fünf Jahre nicht mit aufgenommen.

#### **NCCN guidelines colon and rectal cancer 2016 (version 2.2016)**

- Im Kapitel „liver-directed therapies“ wird neben anderen loko-regionären Therapieverfahren die SIRT als Therapieoption für inoperable, Chemotherapie-resistente /-refraktäre Lebermetastasen bei leberdominanter Erkrankung ohne relevante extrahepatische Metastasierung genannt (Empfehlungsgrad 3). Die SIRT kann bei guter Patientenauswahl einen klinischen Nutzen hinsichtlich Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und Verlängerung der Zeit bis zur Progression (TTP) in der Leber für den Patienten bringen. Die SIRT wird in der Leitlinie als sichere und nebenwirkungsarme Methode bezeichnet.
- Unter den Mitgliedern der Leitlinien-Gruppe besteht allerdings noch kein Konsens hinsichtlich des Einsatzes der SIRT für kolorektale Lebermetastasen. Die Begründung hierfür ist, dass es bisher keine prospektiven Studiendaten zur SIRT gibt, die einen Überlebensvorteil zeigen. Es liegen zwar mit der SIFLOX-Studie erstmals prospektive Daten zur SIRT in Kombination mit Chemotherapie aus einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie vor (siehe oben), aber die Ergebnisse zum Überleben dieser Patienten stehen noch aus. Zudem wird konstatiert, dass letztendlich doch zu wenige Daten zum Einsatz der SIRT vorliegen, um eine klare Empfehlung für diese Methode in der Leitlinie auszusprechen. Daher bleibt die Empfehlung zum Einsatz der SIRT mit Kategorie 3 bewertet.