

## 26 Fall 6

# Primärtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

### ■ *Diagnose und bisheriger Krankheitsverlauf*

Ein 64-jähriger Patient bemerkt einen seit Wochen anhaltenden Leistungsabfall, klagt über Appetitlosigkeit und gelegentliche Bauchschmerzen, die keiner Ursache zuzuordnen sind. Der Hausarzt veranlasst einen Test auf Blut im Stuhl (Guajak-Test), der positiv ausfällt. Diagnostisch schließt sich eine Koloskopie an. Hier wird durch Biopsie ein Adenokarzinom des Colon sigmoideum festgestellt. Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik durch CT des Abdomens und Beckens werden multiple Lebermetastasen festgestellt. Die Labor Diagnostik ergibt erhöhte alkalische Phosphatase- und Transaminasenwerte. Die Tumormarker CEA und CA 19-9 sind deutlich erhöht.

### ■ *Anamnese, Krankengeschichte, Lebensstil*

Der Patient war bisher nie ernsthaft krank gewesen und hat bis zur Diagnose der Tumorerkrankung als selbstständiger Metzgermeister im eigenen Betrieb gearbeitet. Die Ernährungsweise war über viele Jahre gekennzeichnet von fast täglichem Fleischverzehr (vorzugsweise rotes Fleisch) bei geringem Obst- und Gemüsekonsum. Das aktuelle Körpergewicht beträgt 90 kg bei einer Körpergröße von 1,83 m. Daraus ergibt sich ein BMI von 26,9 kg/m<sup>2</sup>. Aufgrund der Appetitlosigkeit (orale Nahrungsaufnahme etwa 50%) hat der Patient bereits 6 kg Gewicht in 5 Wochen verloren. Er hat als aktiver Raucher über viele Jahre bis zu 25 Zigaretten/d geraucht und das Rauchen nach der Diagnosestellung aufgegeben. Neben der teilweise anstrengenden körperlichen Belastung durch den Beruf hat er keine sportliche Betätigung ausgeübt.

### ■ *Aktuelle Problematik, klinische Symptomatik*

Das Beschwerdebild des Patienten ist gekennzeichnet von einem zunehmenden Verfall der Leistungsfähigkeit, häufigem nächtlichem Schwitzen und einer bisher unbekanntem Appetitlosigkeit. Unabhängig von der Nahrungsaufnahme klagt er über vorher nicht bekannte, jetzt aber regelmäßig auftretende Bauchschmerzen.

## ■ **Therapiekonzept**

Bei schon fortgeschrittener, hepatisch metastasierender Erkrankung ohne Symptomatik durch den endoskopisch/histologisch gesicherten Primärtumor im Colon sigmoideum wird, auch auf Wunsch des intensiv aufgeklärten Patienten, auf eine Operation des Kolonkarzinoms verzichtet. Basierend auf den Erkenntnissen aktueller Studien wurde ein modernes medikamentöses Therapiekonzept mit Irinotecan, Folinsäure sowie 5-FU in Kombination mit einer anti-VEGF-Antikörpertherapie mit Bevacizumab vorgeschlagen (**Tab. 26.1**). Diese Therapie soll durch den begleitenden Einsatz von regionaler Radiofrequenzhyperthermie optimiert werden. Eine Überprüfung des Therapieeffekts (Restaging) ist nach 3 Monaten vorgesehen.

## ■ **Toxizitätsprofil**

Neben den üblichen Auswirkungen der Chemotherapie auf die Hämatopoese ist bei dem vorliegenden Protokoll mit Nebenwirkungen durch die Substanzen Irinotecan und 5-FU zu rechnen.

Auf die ab Tag 8 zu erwartende maximale **Verminderung der neutrophilen Granulozyten** (ANC-Nadir) unter Therapie mit **Irinotecan** ist besonders hinzuweisen. Eine potenziell akut auftretende cholinerge Reaktion, die durch Irinotecan bedingt ist, kann durch die prophylaktische Gabe von 0,25 mg Atropinsulfat meist verhindert werden. Im Vordergrund können teilweise sehr heftige, späte **Diarrhöen** auftreten, typischerweise am Tag 4–5 nach Applikation von Irinotecan. In der in diesem Fall gewählten wöchentlichen Applikation ist Irinotecan mit 80 mg/m<sup>2</sup> niedrig dosiert und in der Regel gut verträglich.

Die simultane 24-h-Infusion mit **5-FU** kann Stomatitis, Mukositis und in der Folge ebenso Diarrhöen hervorrufen.

**Hinweis** Zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis hat sich aus komplementärmedizinischer Sicht der Einsatz von *Escherichia coli*-Wandextrakten (ColibioGen) bewährt.

<b>Tab. 26.1 Irinotecan, Folinsäure und 5-FU (IFL) sowie Bevacizumab (Claret et al. 2009).</b>			
<b>Bevacizumab</b>	5 mg/kg KG	90(60)-min-Infusion, i. v.	Tag 1, 15, 29
<b>Irinotecan</b>	80 mg/m <sup>2</sup>	90-min-Infusion	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
<b>Folinsäure</b>	500 mg/m <sup>2</sup>	2-h-Infusion	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
<b>5-FU</b>	2600 mg/m <sup>2</sup>	24-h-Infusion	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
<b>Behandlungsintervall</b>	Wiederholung Tag 50		

Der für die vorliegende Indikation neu zugelassene monoklonale Antikörper **Bevacizumab** ist ein sog. humanisierter Antikörper, der sich durch ein sehr geringes allergenes Potenzial auszeichnet. **Arterielle Hypertonie, thromboembolische Ereignisse** und **Blutungskomplikation** sind unter Therapie mit Bevacizumab beschrieben. Da der Patient nicht operiert wurde, kann die Kombinationstherapie unverzüglich eingeleitet werden, ohne den sonst erforderlichen postoperativen Sicherheitsabstand von 6–8 Wochen beim Einsatz von Bevacizumab zu beachten.

### ■ *Konventionelle supportive Therapiemaßnahmen*

- ausreichende antiemetische Therapie
- Atropinsulfat 0,25 mg zur Prophylaxe des akuten cholinergen Syndroms
- Loperamid 2 Kaps. nach jedem flüssigen Stuhlgang
- Octreotid 3 100 µg s. c. bei refraktärer Diarrhöe
- GCSF oder Pegfilgrastim bei Neutropenie (Nadir ab Tag 8 nach Irinotecan-gabe)
- ggf. Antibiotika nach Leitlinie
- Mundspülungen, Antimykotika, Xylocain viskös 2% bei schmerzhafter Mukositis
- rekombinanter Keratinozytenwachstumsfaktor (Palifermin)

### ■ *Interaktionen mit Mikronährstoffen, Nebenwirkungsmanagement*

#### ■ *Vitamin D*

Die 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub>(Calcidiol)-Serumspiegel korrelieren in zahlreichen epidemiologischen und Fall-Kontroll-Studien invers mit der Inzidenz für Darm- bzw. Mastdarmkrebs (Lipworth et al. 2009). Vitamin D und Kalzium können das Risiko der Karzinogenese im Darm durch einen Anstieg der Apoptose im kolorektalen Epithel verringern (Miller et al. 2005).

**Hinweis** Der Vitamin-D-Status (Calcidiolspiegel im Serum) sollte in jedem Fall kontrolliert und ggf. durch gezielte Supplementierung (z. B. 1000–3000 IE Vitamin D/d, p. o.) kompensiert werden.

#### ■ *Vitamin-G-Hochdosis-Infusion*

Die Wirkmechanismen von parenteral appliziertem Ascorbat sind in Kap. 9.1.1 (S. 96 f.) dargestellt (Gröber 2009).

**Hinweis** Im Hinblick auf den zunehmenden Verfall der Leistungsfähigkeit und die multiplen Lebermetastasen ist eine adjuvante Vitamin-C-Hochdosis-Infusions-Therapie (z. B. 60 g Vitamin C, 1 – 2 ×/Woche, in 800 – 1000 ml Ringer-Laktat-Lösung, langsam i. v.: 0,5 g Vitamin C/min) nach Ausschluss eines G6PD-Mangels in Erwägung zu ziehen. Dabei wird empfohlen, die Vitamin-C-Infusions-Therapie zeitversetzt zur Chemotherapie durchzuführen.

## ■ Komplementäre Therapiemaßnahmen

- **labordiagnostische Kontrolle** des Selenstatus:
  - Optimierung des Selenspiegels im Vollblut: Zielwert 140 µg/l
- adäquate Basisversorgung mit **bilanzierten Mikronährstoffen**
- anorganisches **Natriumselenit** 1000 µg in 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung, i. v., direkt vor der Chemotherapie; Erhaltungsdosis: 300 – 500 µg an chemotherapiefreien Tagen – adaptiert an Selenspiegel
- Infusion mit **Escherichia-coli-Wandextrakten** (z. B. 3 – 5 Amp. Colibiogen in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung)

## ■ Weitere komplementärmedizinische Maßnahmen und Methoden

### ■ Klassische Naturheilverfahren

- **Entspannungsübungen** (PME)
- **physikalische Therapie** zur allgemeinen Unterstützung des Immunsystems (Wechselgüsse an Armen und Beinen)

### ■ Ernährungstherapie

- Der Patient ist mit 90 kg bei einer Körpergröße von 1,83 m (BMI = 26,9 kg/m<sup>2</sup>) **noch leicht übergewichtig**. Allerdings leidet er unter Appetitlosigkeit und hat bereits 6 kg Gewicht verloren. Mithilfe der BIA-Messung kann überprüft werden, ob die Körperzell- bzw. Muskelmasse bereits reduziert ist.
- Da die orale Nahrungsaufnahme nur noch 50% beträgt, sollte zunächst eine Ernährungsberatung zur **Umstellung auf eine modifizierte Mischkost** (fettreich, kalorienreich, häufige kleine Mahlzeiten) und Auswahl einer geeigneten Trinknahrung (proteinreich, hochkalorisch) erfolgen
- Es sollte eine **regelmäßige Erfolgskontrolle** (Gewichtsbestimmung, BIA-Messung, Abfrage der Nahrungsaufnahme/Menge der Trinknahrung) erfolgen.
- Sollte die orale Nahrungsaufnahme noch schlechter werden (< 50%) und die Trinknahrung nicht ausreichen (progredienter Gewichtsverlust), sollte kurzfristig auch eine **teilparenterale Ernährung** erwogen werden. Dies gilt

ebenfalls bei refraktärer Diarrhöe oder starken Schmerzen bei der oralen Nahrungsaufnahme durch Stomatitis.

### ■ Enzyme

**Cave** Patienten, die mit Bevacizumab (Halbwertszeit: ca. 20 Tage) behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen, insbesondere tumorassoziierte Blutungen. Daher sollte die Supplementierung von proteolytischen Enzyme nicht mit Bevacizumab kombiniert werden.

- Nach Abschluss der Chemotherapie kann eine Enzymtherapie empfohlen werden: Supplementierung einer Kombination von proteolytischen Enzymen (z. B. Papain 90 mg, Trypsin 48 mg, Chymotrypsin 40 mg und Selen 8 µg/Tabl.: 3 × 2 Tabl. täglich **oder** Bromelain 100 mg, Papain 100 mg und laktinreicher Linsenextrakt 5 mg/Tabl.: 2 × 2 Tabl. täglich).
- Enzymkombinationen ohne Bromelain sollten durch ein Bromelainpräparat im Dosierungsbereich von 200 – 400 mg Bromelain/d ergänzt werden (Präparate: **Tab. 10.1**, S. 103).
- Enzympräparate sollten mindestens 30 – 45 min vor bzw. 1,5 h nach dem Essen eingenommen werden.

### ■ Hyperthermie

- Bei **Metastasenleber** (auch wenn weitere Herde vorhanden sind) ist es oft sinnvoll, eine intraarterielle Leberperfusion mit lokoregionaler Hyperthermie an der Leber durchzuführen.
- über die gesamte Therapiezeit jeden 2. (3.) Tag **lokoregionale Hyperthermie** an der Leber
- 2 ×/Woche **moderate Ganzkörperhyperthermie** (wenn apparative Ausstattung vorhanden)

### ■ Immundiagnostik

- NK-Funktionstest
- ITT (T-Zellfunktion)
- Nachweis disseminierter Tumorzellen (MAGE/EpCam)
- immunitätsmodulierende Faktoren: Glutathion, TGF-β
- Entzündungsmarker: COX-2, CRPs, IL-8, sIL2r

### ■ Mikrobiologische Therapie

- **Mukosenschutz/komplementäre Therapie bei Mukositis:**
  - regelmäßige Einnahme hochkonzentrierter, stoffwechselaktiver Milchsäurebildner in Verbindung mit Colipeptiden zur Stabilisierung des mi-

kröökologischen Darmmilieus, Immunmodulation und zum Mukosa-schutz (Vorgehen s. Begleittherapie: **Tab. 13.3**, S. 138)

- regelmäßige Ballaststoffaufnahme
- ggf. begleitende Substitution von Glutamin, Zink und Dexpanthenol bei erhöhter Schleimhautpermeabilität (erhöhtes  $\alpha$ -1-Antitrypsin im Stuhl)
- bevorzugter Verzehr milchsauer vergorener Nahrungsmittel oder Getränke
- allgemeine Ernährungsumstellung
- **Diagnostik:**
  - Florastatus
  - $\alpha$ -1-Antitrypsin im Stuhl
  - Calprotectin im Stuhl
  - sIgA im Stuhl

### ■ *Misteltherapie*

- nach Abschluss der Chemotherapie
- **Dosierung:** z. B. 2  $\times$ /Woche 1 Amp. lektinnormierter Mistelextrakt, s. c. an der Bauchdecke
- **Ziel:** Immunstimulation und Verbesserung der Lebensqualität

### ■ *Xenogene Peptide*

- Begleitend zur Chemotherapie empfiehlt sich die Anwendung von **Leber-Milz-Peptiden** (Antiemese).
- Die **Dosierung** kann an die tatsächliche Verträglichkeit der Behandlung angepasst werden:
  - z. B. zunächst 2  $\times$ /Woche 1–2 Amp. à 2 ml, s. c. (Präparate: **Tab. 15.2**, S. 160)
  - falls notwendig: Steigerung auf tägliche Applikation
  - falls weiter notwendig: zusätzlich an den Tagen mit Chemotherapie 10 ml i. v., spätestens 1 h vor der Zytostatikagabe
  - je nach Ergebnis des Restagings Wiederholung
- Bei **schlechtem Allgemeinzustand** sollte die Therapie zudem noch 3 Monate weitergeführt werden, mit jeweils 1 Amp. à 2 ml, s. c., 2  $\times$ /Woche.

### ■ *Psychoonkologie*

Grundsätzlich gelten die allgemeinen Richtlinien psychoonkologischer Therapien (s. Kap. 16.3.1, S. 172). Konkret sind in diesem Fall folgende Maßnahmen angezeigt:

- In Anbetracht der palliativen Situation auf Anzeichen **depressiver vs. verleugnender (dissimulierender) Formen** der Krankheitsverarbeitung achten.

- **Stärken von Hoffnung** vor dem Hintergrund realistischer Therapieziele.
- Klären, inwieweit die Patientin über ein **persönlich-soziales Umfeld** verfügt, das unterstützend wirksam werden kann oder aber selbst belastet ist.
- Bei Bedarf **stützende Einzelgespräche** anbieten, ggf. auch über einen längeren Zeitraum.
- Bei eventuellem Nichtansprechen auf die geplante medizinische Therapie **entlastende Unterstützung** und Hilfe in der Auseinandersetzung mit Tod und Sterben geben.

### ■ *Sport und Bewegungstherapie*

Grundsätzlich gelten die allgemeinen Richtlinien bewegungstherapeutischer Maßnahmen (s. Kap. 18.2.1, S. 194 f.). Für diesen Fall sind folgende Maßnahmen angezeigt:

- Erheben eines **physischen Belastungsprofils** des Patienten
- in Abhängigkeit von der Belastbarkeit, Therapieverträglichkeit und Motivation:
  - leichte Ganzkörpergymnastik zur Mobilisation und Kräftigung (s. **Tab. 18.2**, S. 193)
  - sanfte Bewegungsformen, z. B. Qigong oder Tai-Chi, und/oder ein leichtes Gehtraining

### ■ *Traditionelle Chinesische Medizin*

- Ursächlich ist hier eine **Schwäche der Funktionskreise von Milz und Magen**, welche zu einer Hitzestauung führt. An Symptomen dominieren zu meist krampfartige Bauchschmerzen und Durchfälle, oft schleimig-blutig. Im weiteren Verlauf tritt häufig eine **Schwäche im Funktionskreis der Niere** und eine **Störung im Funktionskreis der Leber** auf. Die Allgemeinsymptome nehmen zu, und die Durchfälle können in eine Verstopfung übergehen.
- Die Therapie muss hier der individuellen Symptomatik folgen und insbesondere die Schwäche der Funktionskreise ausgleichen.
- Insbesondere die oft schlecht zu behandelnden **schweren Diarrhöen** sind mit entsprechenden Dekokten oft zu bessern, wenn man dem Symptomverlauf folgt.
- Von der Standardbehandlung ist hier eine Krankheitsstabilisierung zu erwarten. Die Therapiepausen können zur Stabilisierung des Allgemeinzustands und Besserung der Nebenwirkungen genutzt werden.

## ■ Literatur

- Claret L, Girard P, Hoff PM et al. Model-Based Prediction of Phase III Overall Survival in Colorectal Cancer on the Basis of Phase II Tumor Dynamics. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4103 – 4108
- Gröber U. Vitamin C in complementary oncology – update 2009. *Med Monatsschr Pharm* 2009; 32: 263 – 267
- Lipworth L, Bender TJ, Rossi M et al. Dietary vitamin D intake and cancers of the colon and rectum: a case-control study in Italy. *Nutr Cancer* 2009; 61: 70 – 75
- Miller EA, Keku TO, Satia JA et al. Calcium, vitamin D, and apoptosis in the rectal epithelium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 525 – 528