

Das Kolorektal-Karzinom




Gerald Prager, M.D.
Head of the GI Cancer Program
Comprehensive Cancer Center Vienna
Medical University Vienna

Häufigkeit (=Inzidenz) und Sterblichkeit (=Mortalität) von Darmkrebs in Österreich

Krebs in Österreich

Neuerkrankungen 2019

5-Jahre-
Überlebensrate

Gesamt	41.775	 61%
--------	--------	---

Häufigste Krebsarten

Prostata	 6.039	 92 %
----------	--	--

Brust	 5.748	 87 %
-------	---	---

Lunge	 4.831	 22 %
-------	--	--

Darm	 4.444	 62 %
------	--	--

Bauchspeicheldrüse	 1.829	 11 %
--------------------	---	--

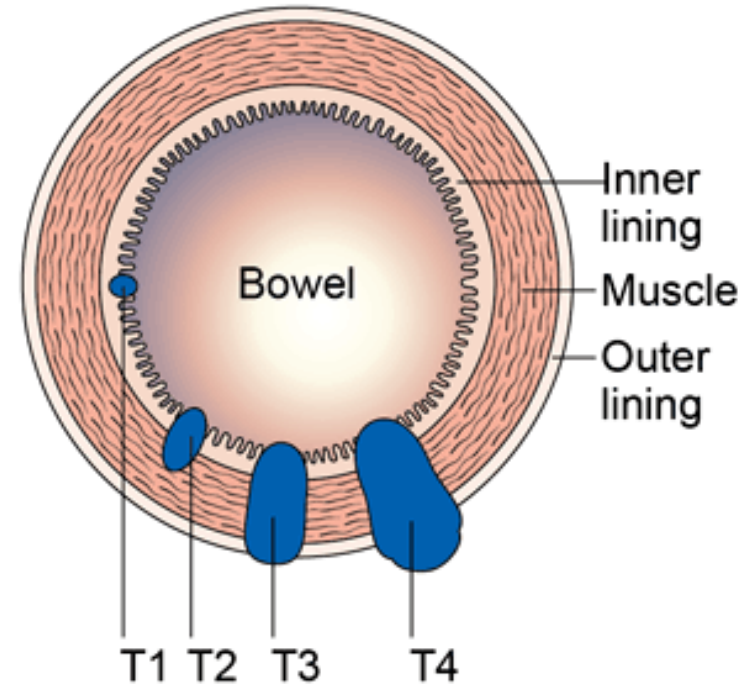
Tumorstadium (TNM-Klassifikation)

☀ Stadium I T1 N0 M0
T2 N0 M0

☀ Stadium II T3 N0 M0
T4 N0 M0

☀ Stadium III **T1-4 N 1-3 M0 (Lymphknotenbefall)**

☀ Stadium IV T1-4 N 0-3 M1 (Organmetastasen)



Kolorektalkarzinom

Ätiologie



EXOGENE RISIKOFAKTOREN

- Lebensalter > 50 Jahre
- Ernährungsgewohnheiten (rotes Fleisch↑, Fisch↓, Vit.D3 ↓, Alkohol)
- Adipositas (CRC-Risiko bei BMI 30-35: x1.47, bei BMI >35: x1.84)
- Totale Kalorieneinnahme
- Körperliche Inaktivität
- Sozioökonomischer Status
- NSAR ↓↓



ENDOGENE/ERWORBENE RISIKOFAKTOREN

- Adenome
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Z.n.Dickdarmkarzinom
- Mammakarzinom & gynäkologische Tumorerkrankungen
- Familienanamnese
- Genetische Prädisposition (HNPCC 5 %, FAP 1%, Li-Fraumeni)

Kolorektalkarzinom

Möglichkeiten der Primärprävention

Risikofaktor

- Lebensalter >50 Jahre
- Ernährungsgewohnheiten
- Lebensgewohnheiten
- Spezielle Risikogruppen:
 - Positive Familienanamnese
 - Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
 - Vorangegangenes Dickdarm-Adenom oder Karzinom
 - Erbliche Polyposis-Syndrome



Konsequenz



Zeitgerechter Beginn mit Vorsorgeuntersuchungen



Fleisch- und fettarme Ernährung, Fisch, Folat, Vit. D3



Körperliche Bewegung und Vermeidung von Übergewicht



Frühere und intensivere Vorsorgeuntersuchungen bei spezieller Risikokonstellation

- 🦀 **Primum-Diagnostik**
 - Colonoskopie
- 🦀 **Weiterführende Staginguntersuchungen**
 - Thoraxröntgen oder besser CT-Thorax
 - Sonographie bzw. **CT Abdomen**
 - MRT des Beckens (Rektum-CA)
 - Endosonographie } *beim Rektumkarzinom*
- 🦀 **Ideale ergänzende Untersuchung**
 - Intraoperative Lebersonographie

Szenario 1

- Polyp gefunden und entfernt

TABELLE 2

Empfehlungen zur Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie; Evidenz- und Konsensstärke angegeben, Empfehlungsgrade nicht berichtet (17, 24)

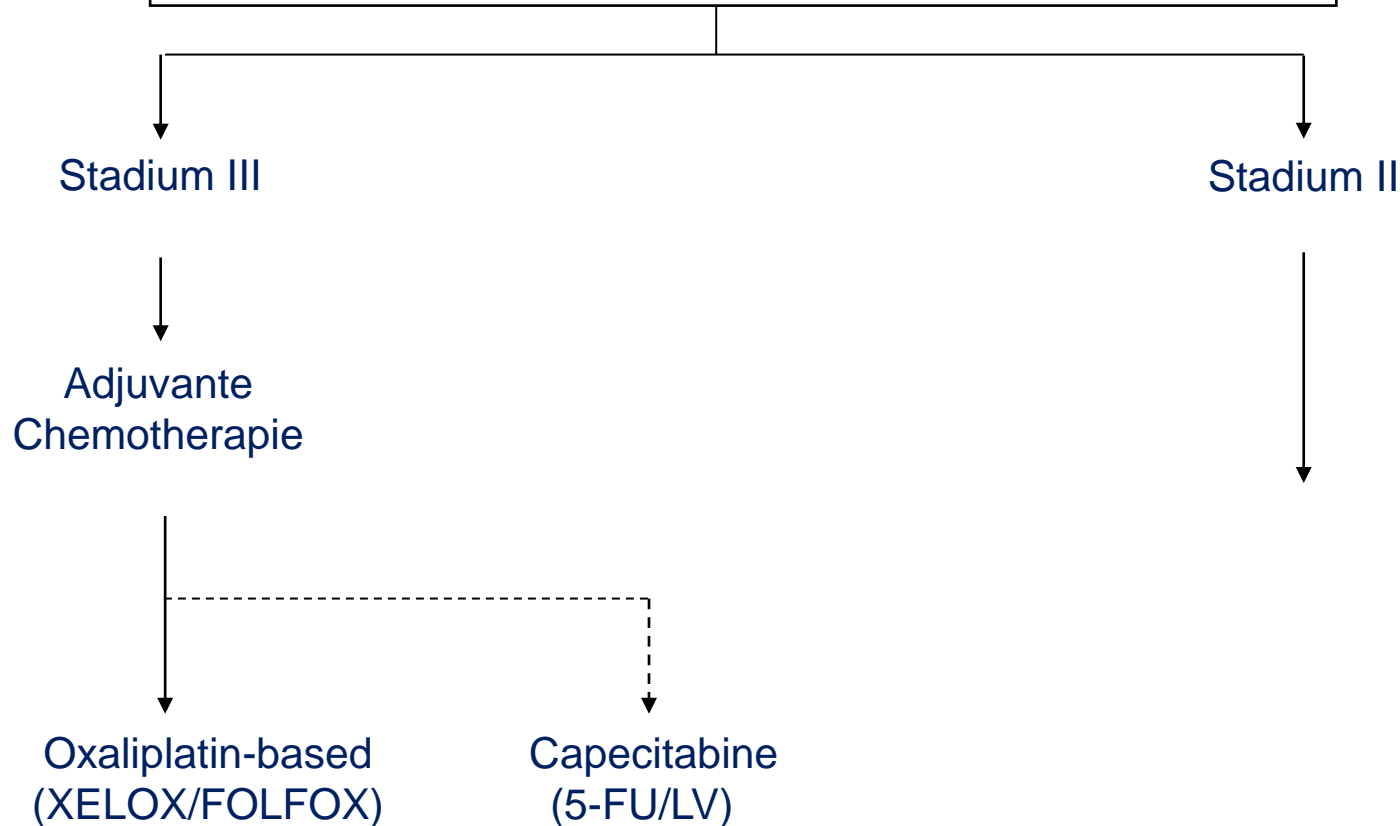
Charakterisierung des/der Polypen (Histologie, Zusatzkriterien)	Koloskopie- intervall	Evidenz- stärke	Konsens
tubuläres Adenom • 1–2 Polypen und < 1 cm groß und ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie	5 Jahre	2b	stark
tubuläres Adenom • 3–10 Polypen oder • 1 Polyp > 1 cm oder • 1 Polyp mit villöser Histologie	3 Jahre	1b	stark
tubuläres Adenom • mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und mit histologisch bestätigter vollständiger Abtragung	3 Jahre	1b	stark
tubuläres Adenom • mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie, jedoch nicht histologisch bestätigter vollständiger Abtragung	2–6 Monate	3b	stark
große flache oder sessile Adenome, in Piecemeal-Technik ab- getragen	2–6 Monate	3b	stark
mehr als 10 Adenome* ¹ (Familienanamnese berücksichtigen!)	< 3 Jahre	3b	stark

*¹ auch in Piecemeal-Technik abgetragene flache oder sessile Adenome gehören in diese Reihe – „Risk Adenom“-Gruppe

Szenario 2

- Kolonkarzinom operiert,
Stadium II oder III

**Patienten <70 Jahre, potentiell
kurative OP & guter AZ**

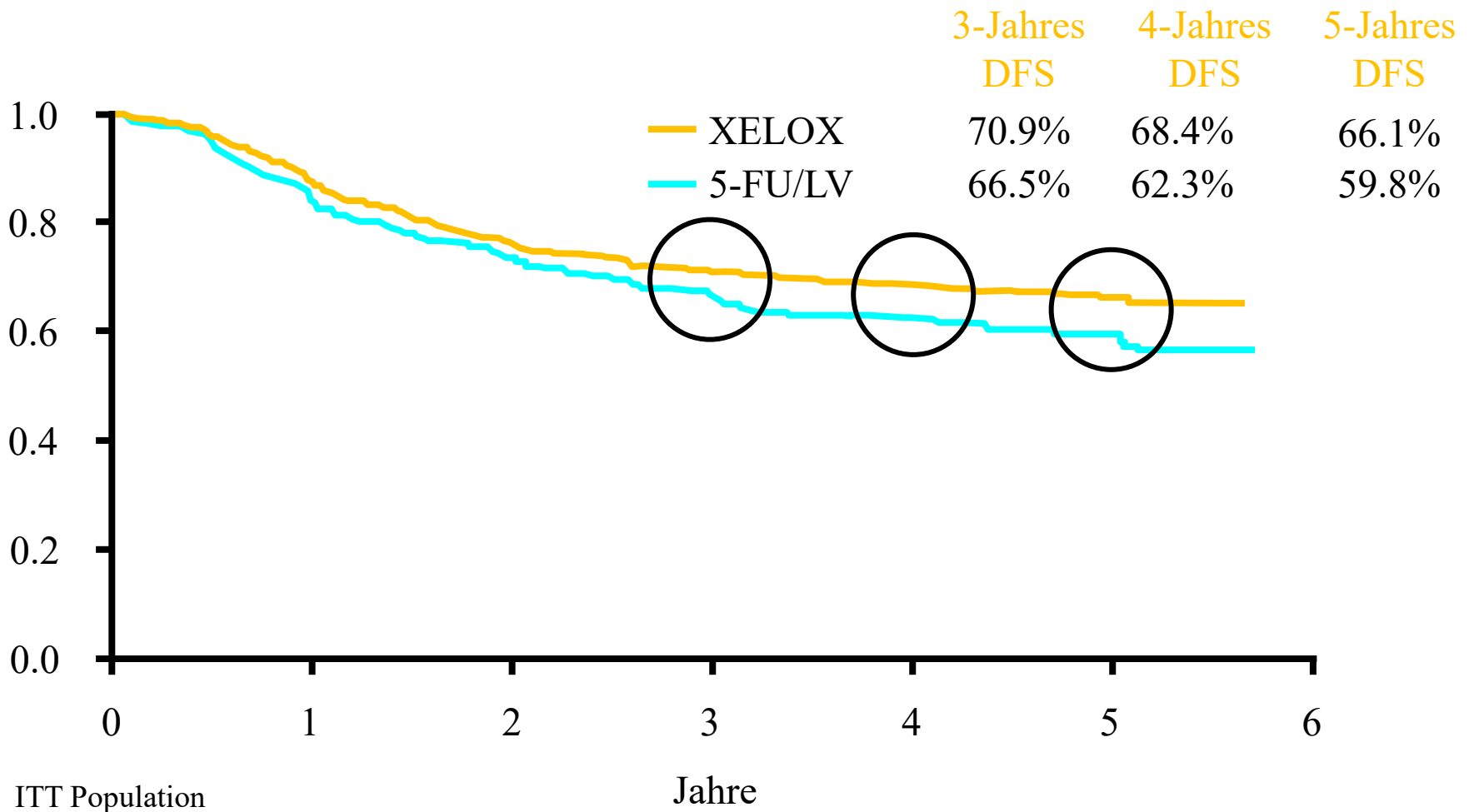


Therapiefortschritte im Stadium III CC

	Studie	Therapie	3-Jahres DFS
keine Therapie	Moertel	Observation	52%
	IMPACT	Observation	44%
Monotherapie	IMPACT	5FU/LV	62%
	Punt	5FU/LV	65%
	Fields	5FU/LV	67%
	André	5FU/LV	61%
	MOSAIC	5FU/LV	65%
	X-ACT	Capecitabine	64%
	MOSAIC	FOLFOX4	72%
Kombi- Therapie	NSABP C-07	FLOX	72%
	XELOXA	XELOX	71%

XELOXA-Studie:

Therapeutischer Benefit im DFS



Empfehlungen zur Nachbehandlung nach Darmkrebs im Stadium III

Im Stadium III (Lymphknotenbefall) ist eine postoperative Nachbehandlung (=adjuvante Chemotherapie) für 6 Monate „Goldstandard“:

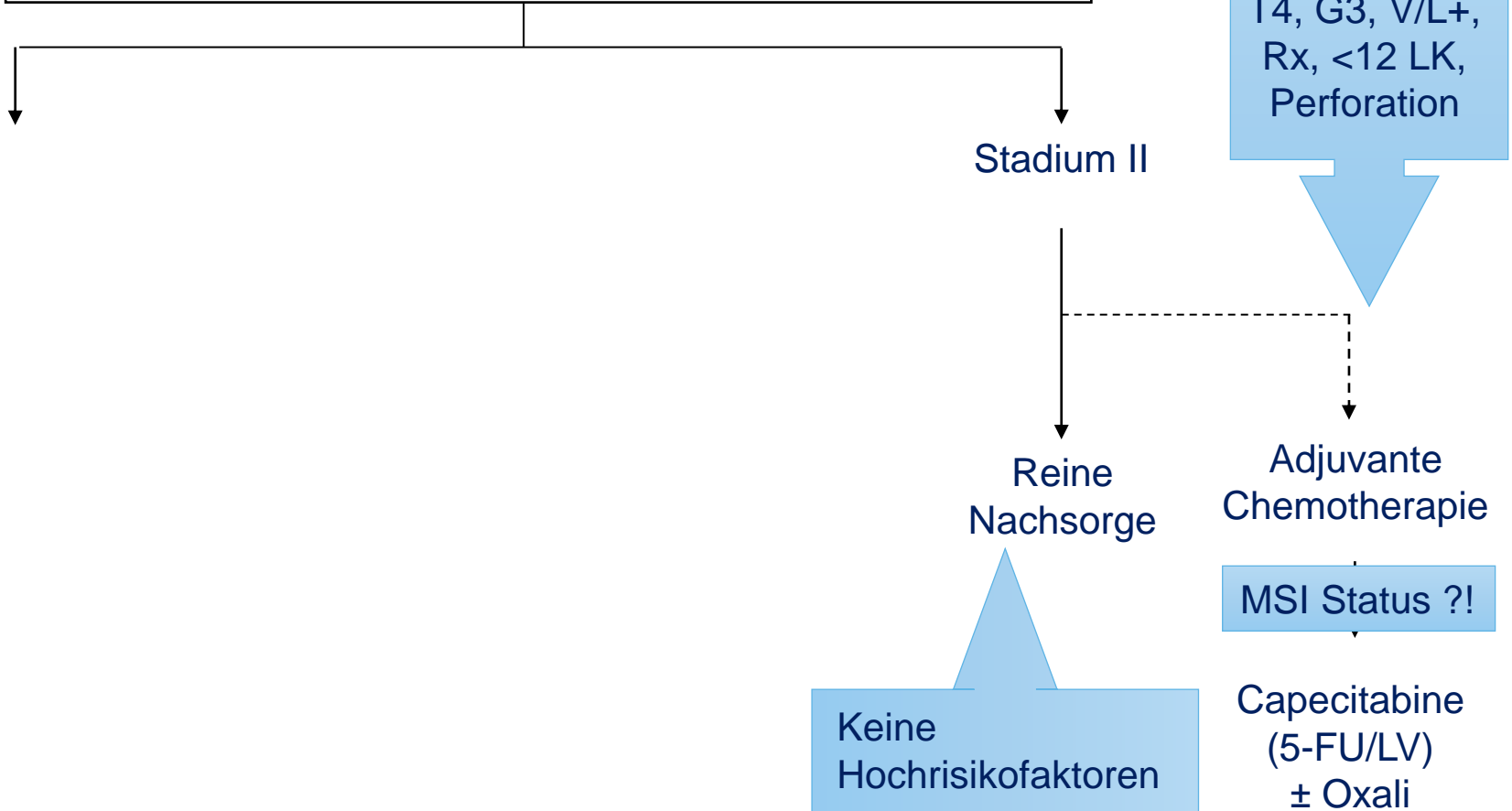
FOLFOX oderXELOX für 6 Monate :

Oxaliplatin und LV/5-FU-Dauerinf., Tag 1+2; alle 14 Tage
(bei Niedrig-Risiko: 3 Monate)

Oder (bei red.AZ bzw. alten Pat.)

Capecitabine (Xeloda[®] Tabletten) für 6 Monate

**Patienten <70 Jahre, potentiell
kurative OP & guter AZ**



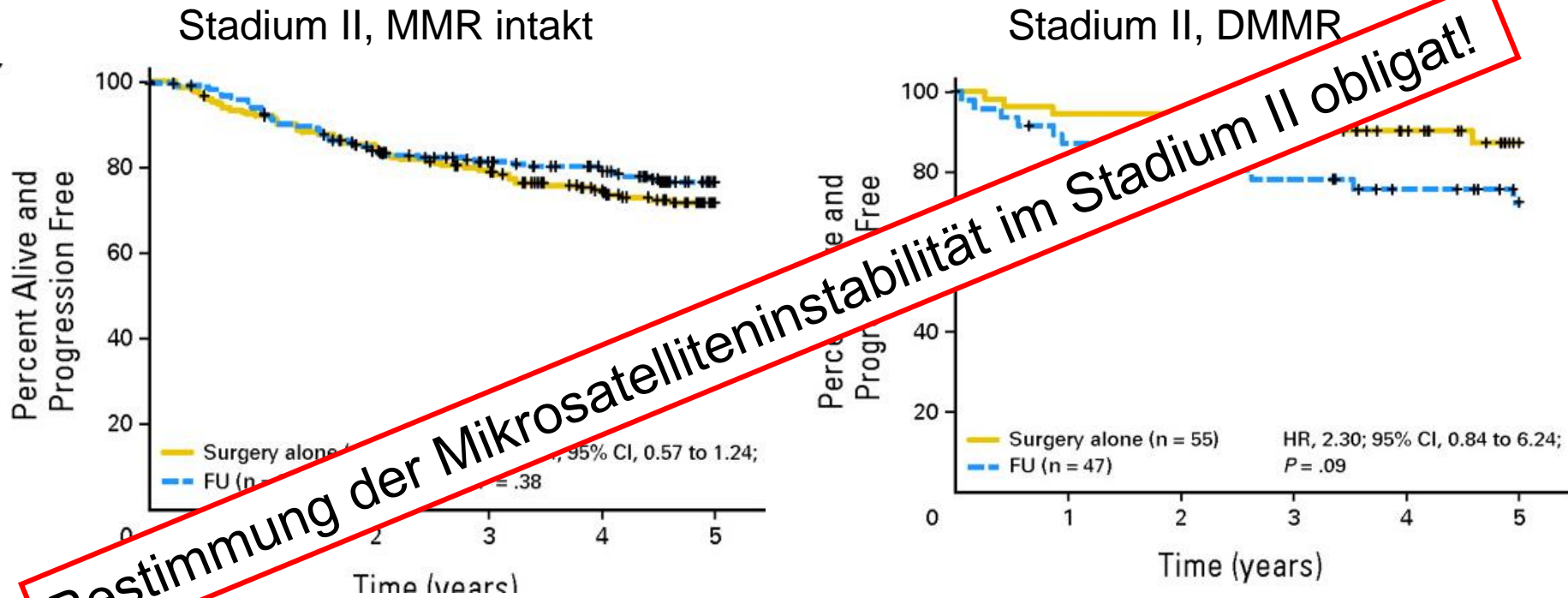
Empfehlungen zur Nachbehandlung nach Darmkrebs im Stadium II

Hochrisiko-Patienten mit Lymphknoten-negativen Tumoren (Stadium II) wird eine Nachbehandlung angeboten:

- ☀ Darmverschluss oder Darmdurchbruch
- ☀ T4-Tumor (Tumor wächst in Nachbarorgan z.B. Harnblase ein)
- ☀ aggressiver Tumor (Tumorzellen völlig undifferenziert)
- ☀ Gefäßeinbruch durch Tumor
- ☀ nicht ausreichend Lymphknoten entfernt oder begutachtet

MSI 5-Jahres DFS im Stadium II:

Sargent et al. J Clin Oncol 2010;28:3219-26



- pMMR Stadium II Patienten:
Tendenzieller Vorteil im DFS pro adjuvanter 5-FU-Therapie
- dMMR Stadium II Patienten:
Tendenziell schlechteres DFS im adjuvanten 5-FU Arm

Empfehlungen zur Vor- und Nachbehandlung bei Mastdarmkrebs

- **Strahlentherapie**
 - Erfolgt in der Regel vor der Operation je nach Stadium
 - 5 Tage lang, Operation in der Regel unmittelbar im Anschluss
 - oder
 - 5 Wochen lang in Kombination mit Chemotherapie
 - Im Einzelfall nach der Operation mit Chemotherapie
- **Chemotherapie**
 - Parallel zur Strahlentherapie in reduzierter Dosis
 - Im Anschluss an Operation je nach Stadium noch für weitere 4-6 Monate
 - Therapieschema wie bei Darmkrebs

Wie kann die **Langzeitprognose** des **Kolorektalkarzinoms** verbessert werden ?

- ✓ **Adjuvante Therapie** bei fortgeschrittenen Tumorstadien
- ✓ **Postoperative Nachsorge** zur Früherkennung von Rezidiven

Nachsorgeempfehlungen

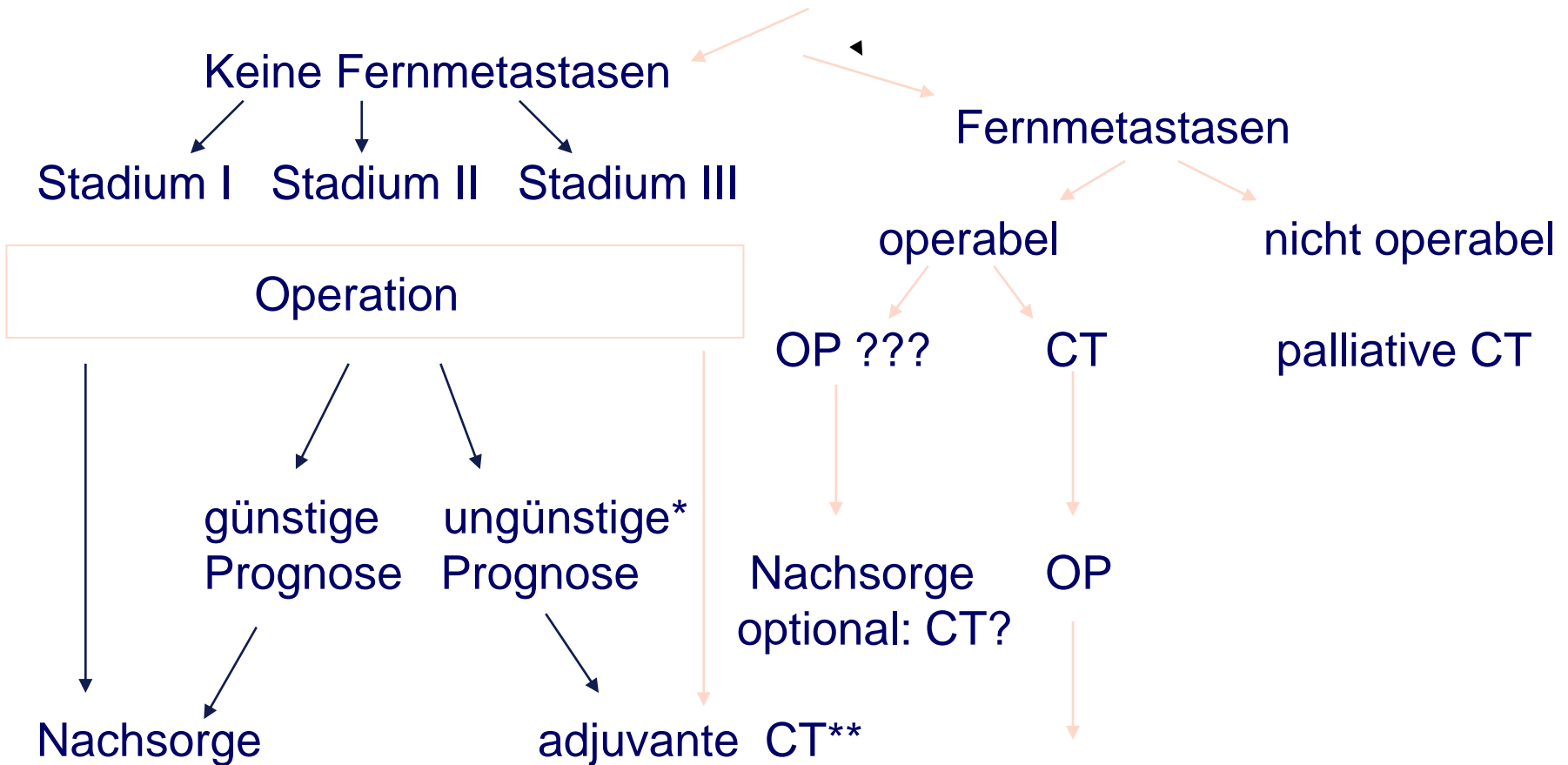
	1.-3. Jahr	4.+5. Jahr
Arztgespräch & Untersuchung	3 Monate	6 Monate
Tumormarker (CEA)	3 Monate	6 Monate
Computertomographie Thorax/Abdomen	6-12 Monate	12 Monate
Darmspiegelung (bei Enddarm-CA)	Im 1. Jahr (alle 6 Monate)	Im 3. -5. Jahr

Szenario 3

- Kolonkarzinom fortgeschritten,
Stadium IV

Kolonkarzinom

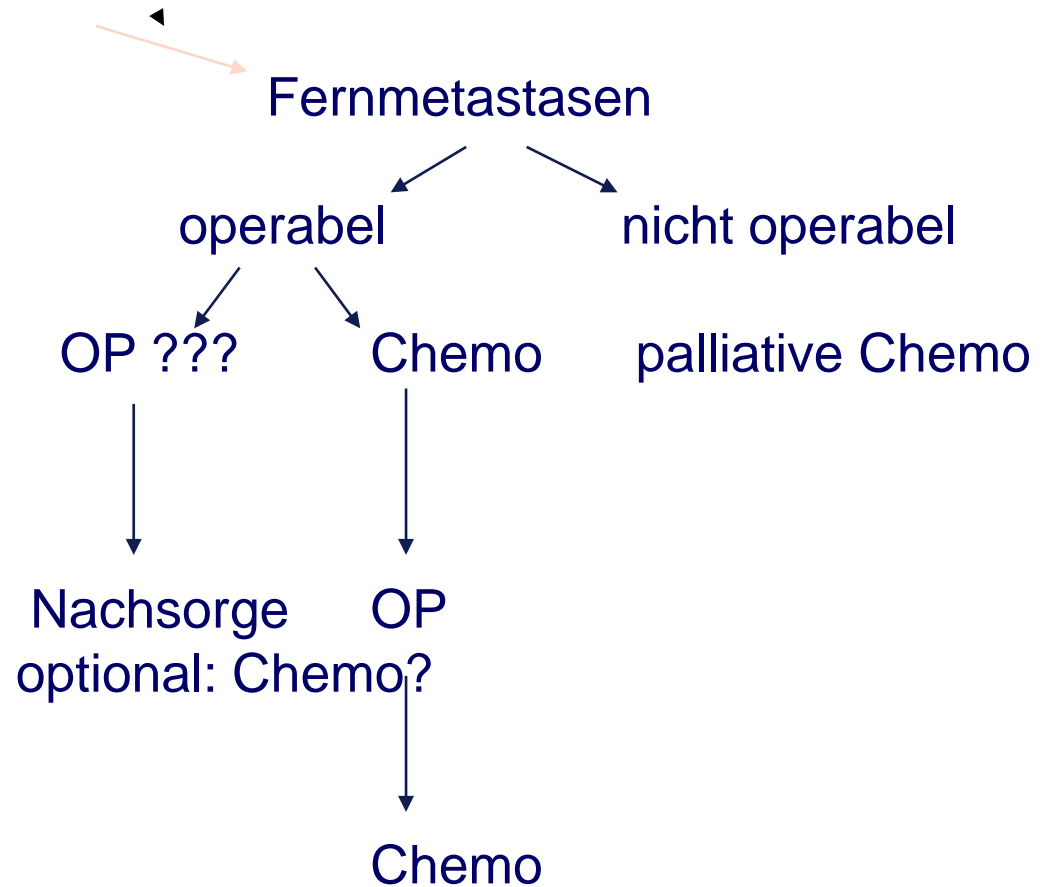
Präoperatives Staging



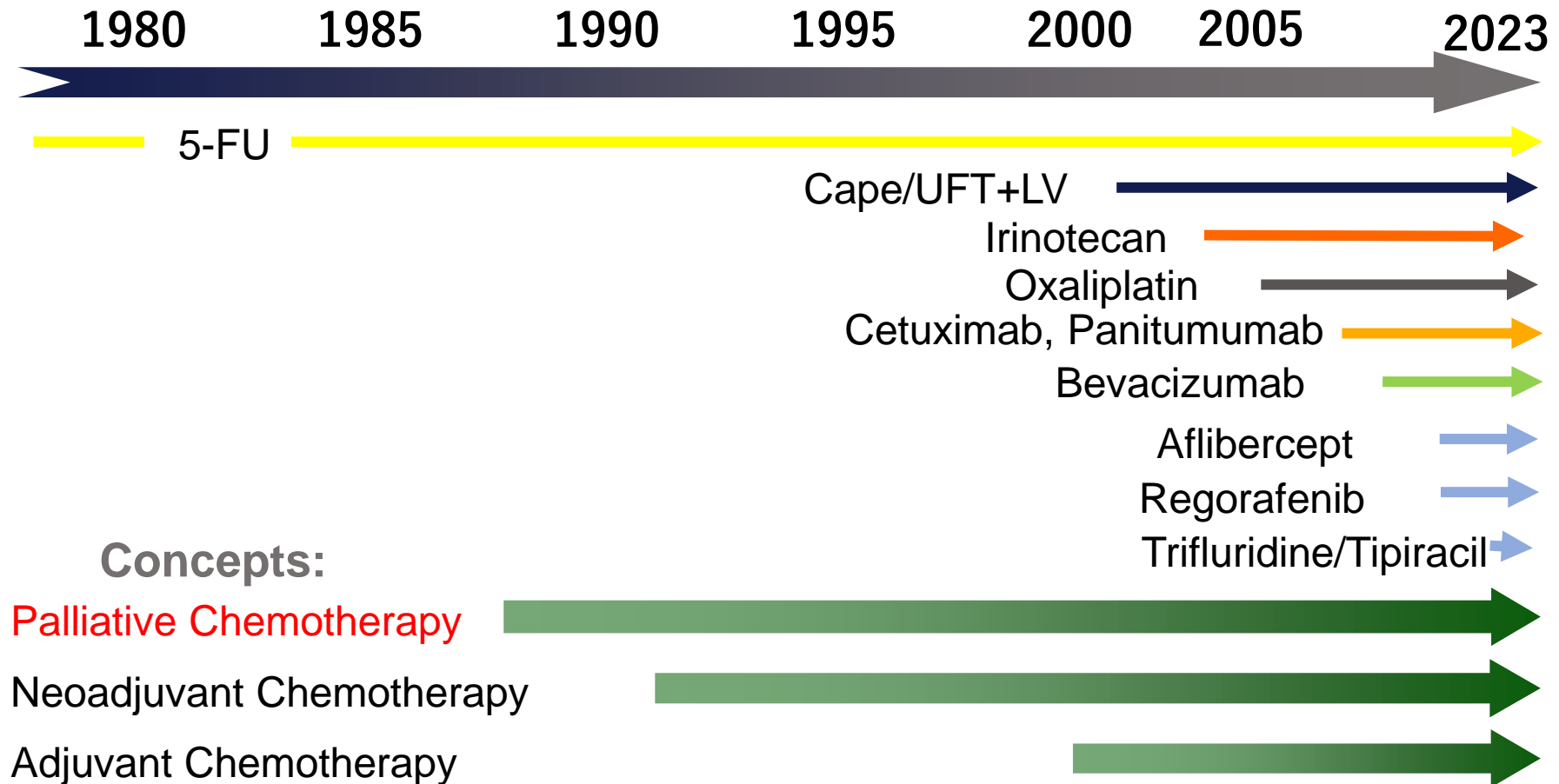
* T4-Stadium, G3, neuronale oder Gefäßinvasion, Perforation, Obstruktion, weniger als 12 histologisch untersuchte Lymphknoten

** Xeloda oder Folfox oder Xelox für 6 Monate

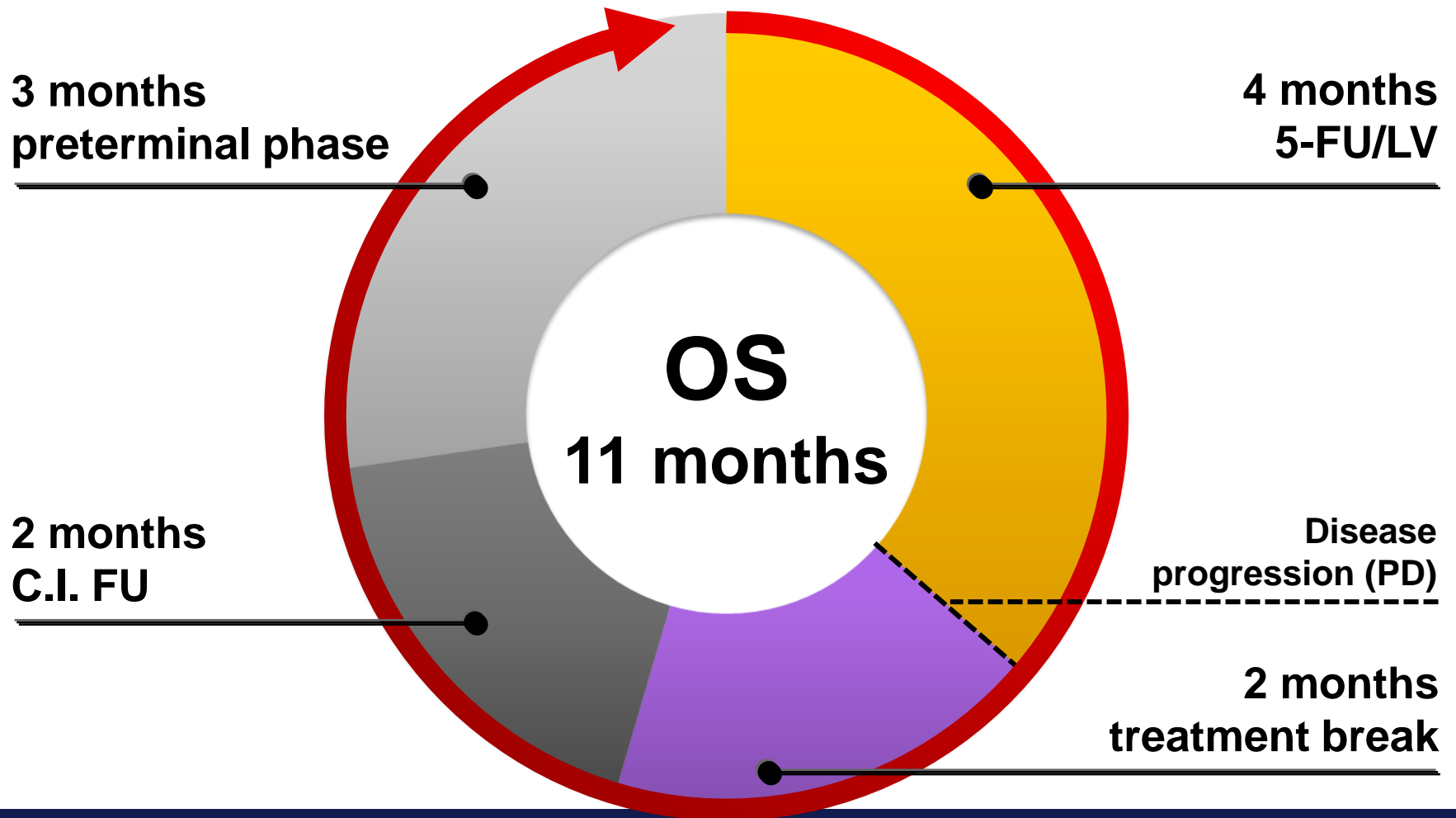
Kolonkarzinom



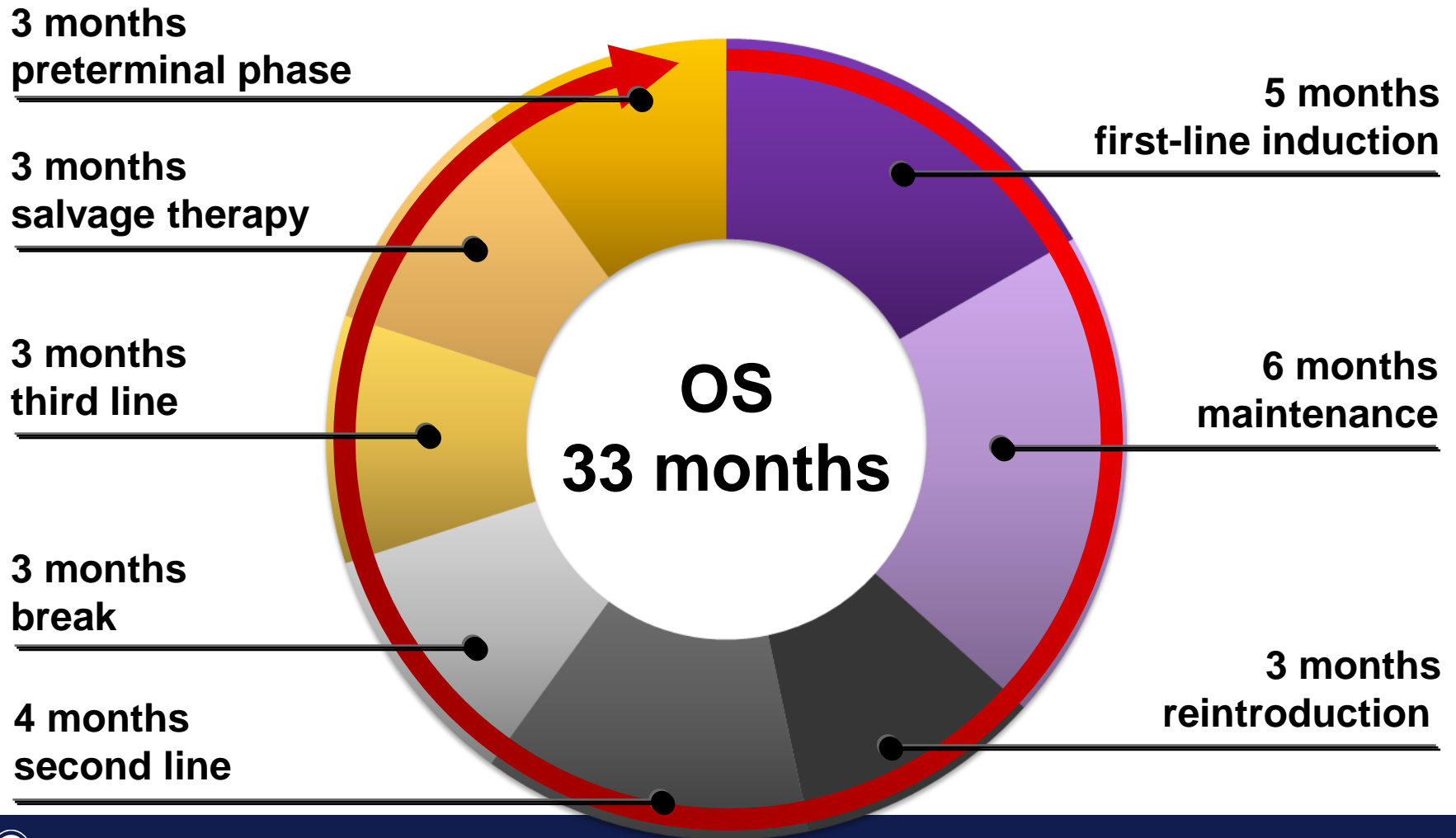
Timeline of Treatment in CRC



1991: A classical case of mCRC



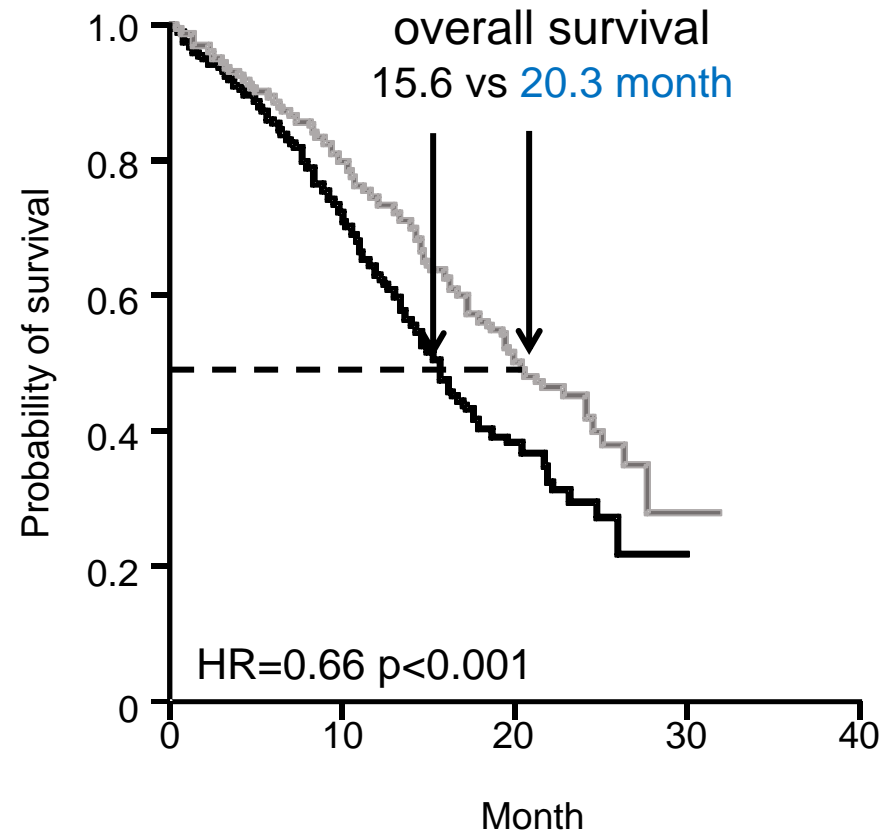
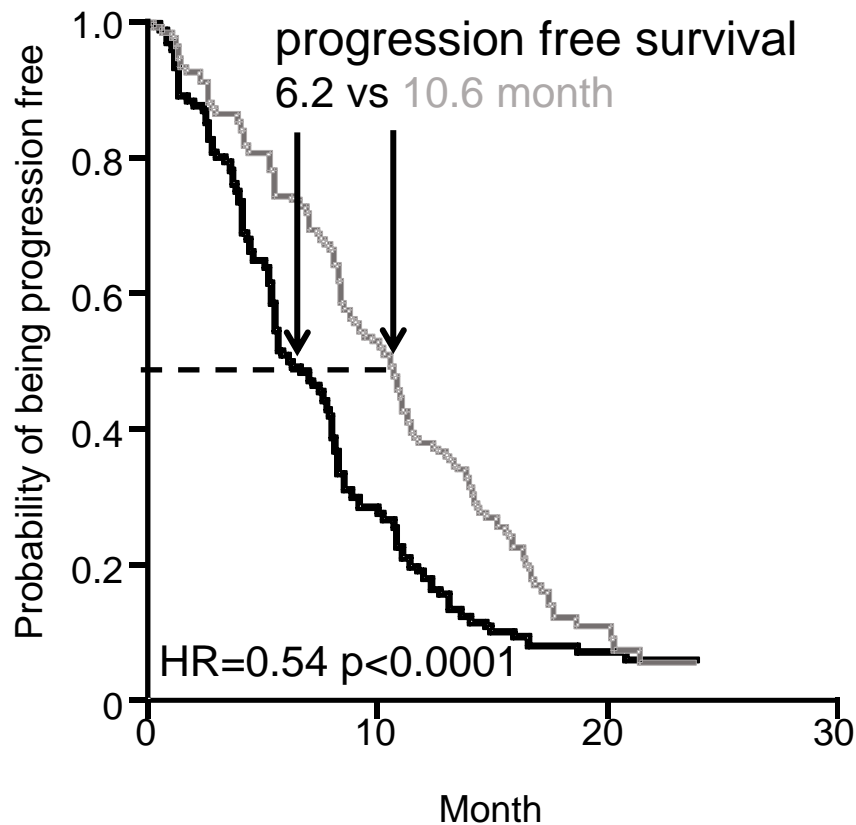
2024: A classical case of mCRC



Targeting Angiogenesis



Phase-III-Studie IFL \pm Bevacizumab als Erstlinien- Therapie des mCRC: The Hurwitz Trial



— IFL + Bevacizumab (n = 402)
— IFL + Placebo (n = 411)

VEGF-trap as a novel approach as second line treatment

VELOUR-Trial: 1226 pts., 2nd line treatment

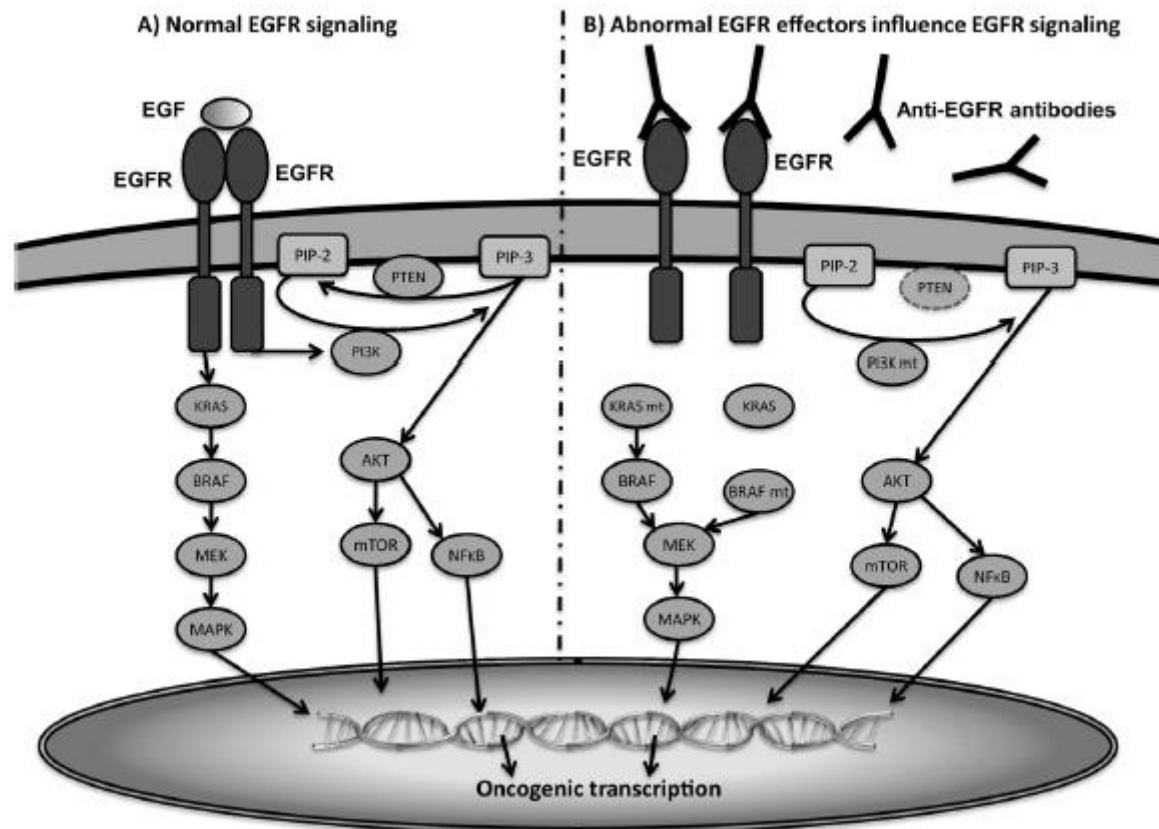
	FOLFIRI + Placebo (n = 612)	FOLFIRI + Aflibercept (n = 614)	Treatment effect (HR, P-value)
ORR	11.1 %	19.8 %	0.0001
PFS	4.7 mos	6.9 mos	0.76 (0.00007)
OS	12.06 mos	13.50 mos	0.82 (0.0032)

Van Cusem E et al., Proc ASCO 2011

Subgroups:

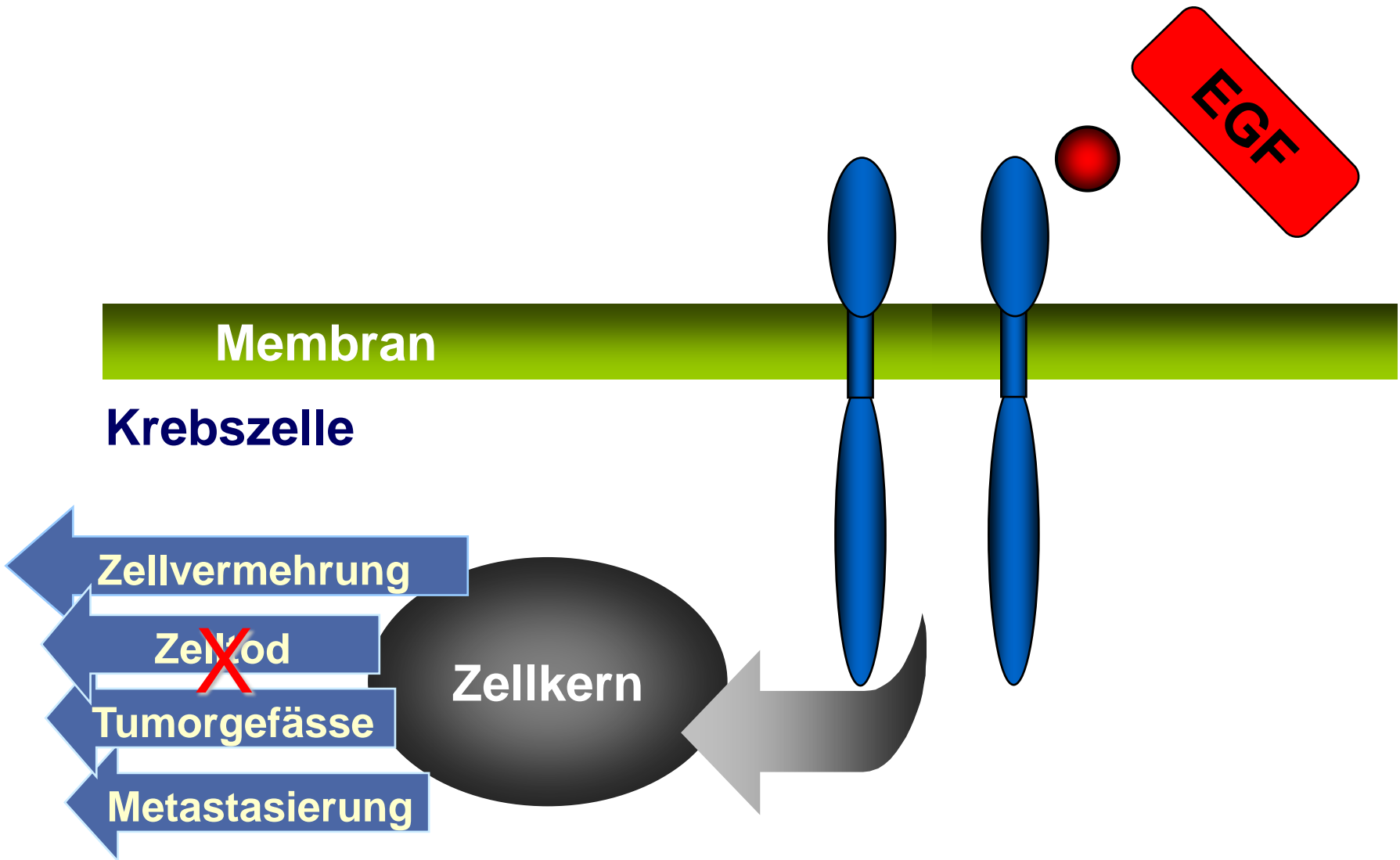
- very effective in pts with liver metastasis (mortality reduction by 35% vs 11%)
- effective after bevacizumab containing regiments in first line

Targeting EGFR



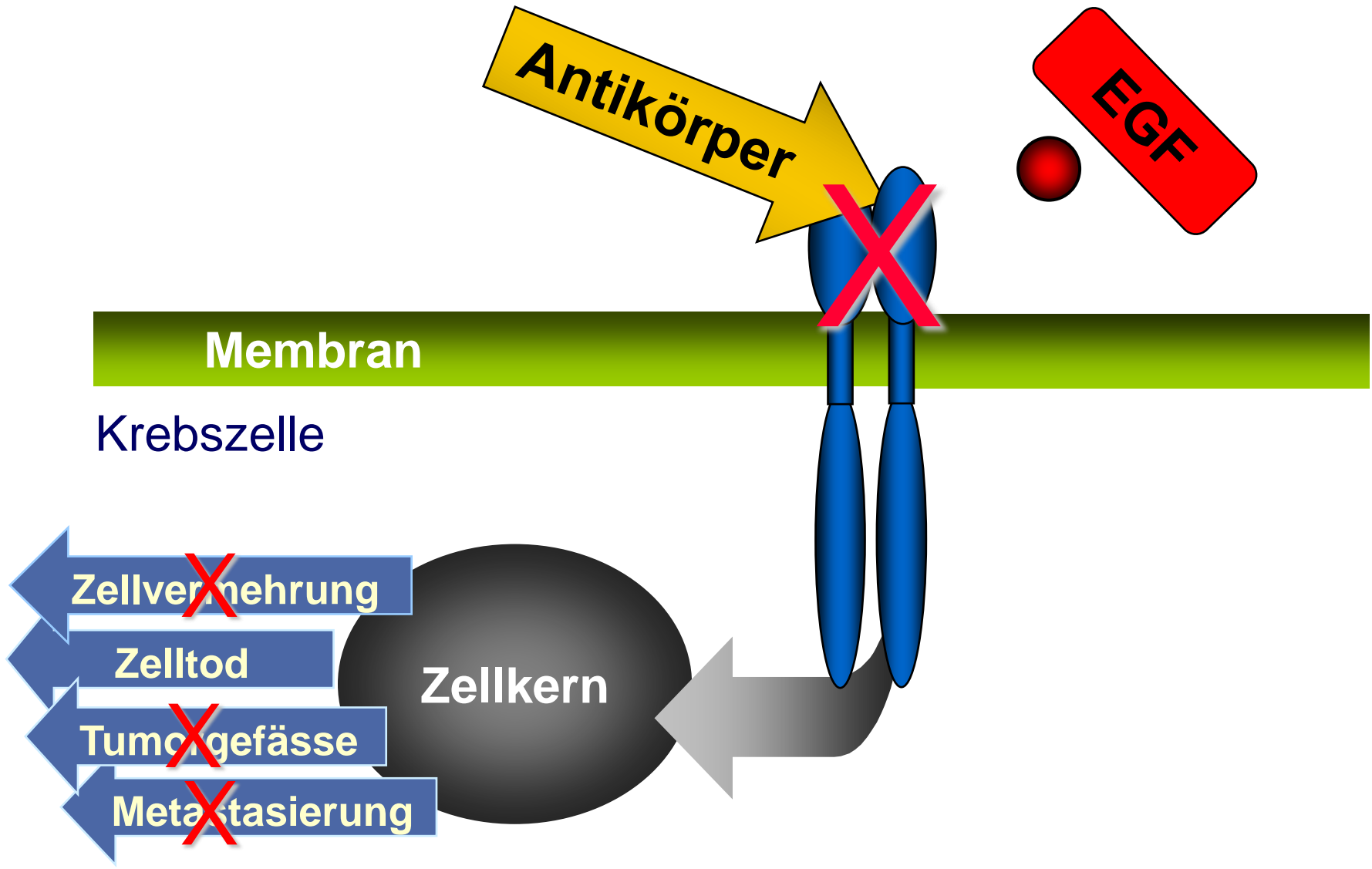
Der EGF-Rezeptor

(EGF = epidermaler Wachstumsfaktor)

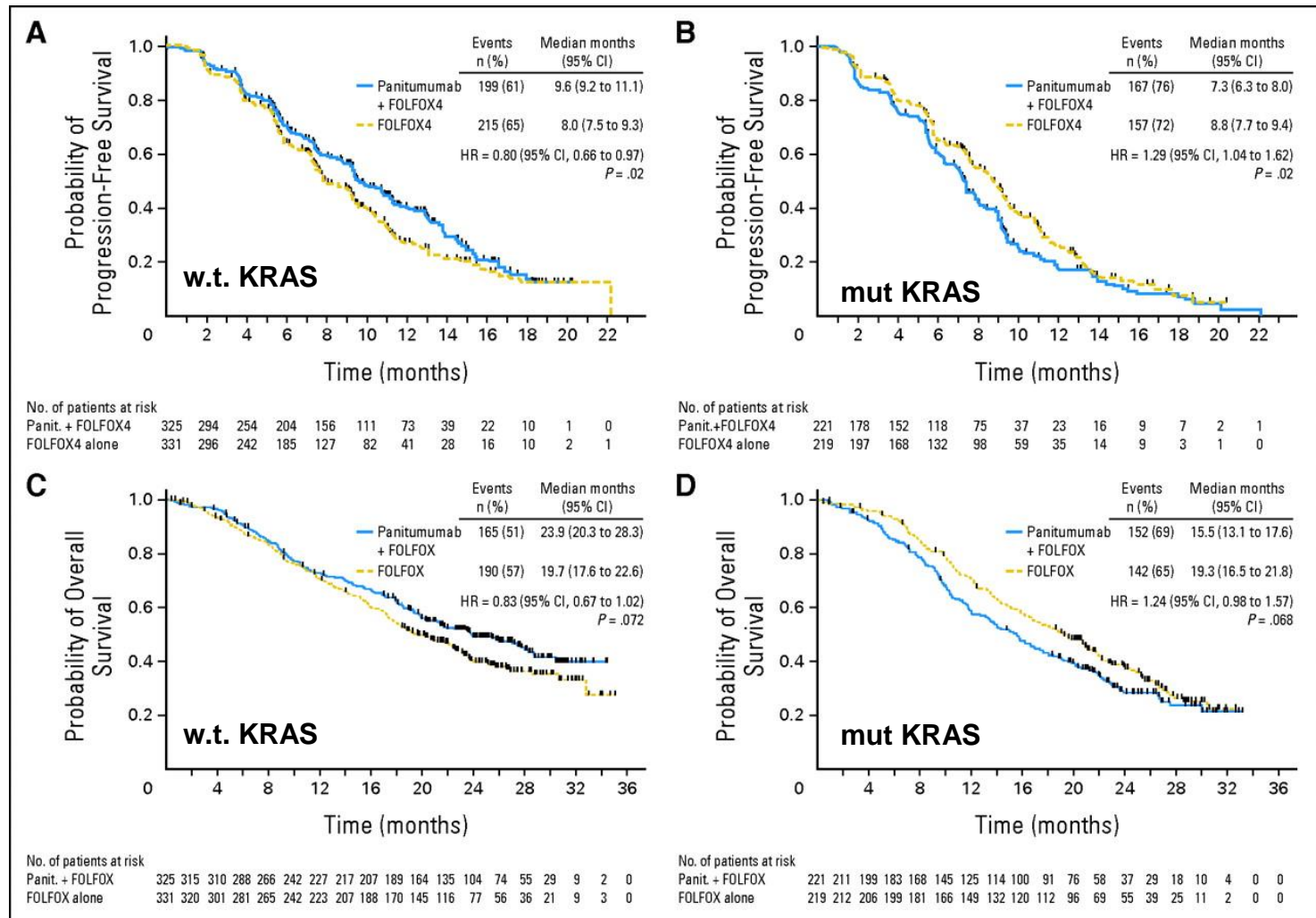


Blockade des EGF-Rezeptors

(EGF = epidermaler Wachstumsfaktor)



PRIME (1st line: FOLFOX4 ± Pmab):

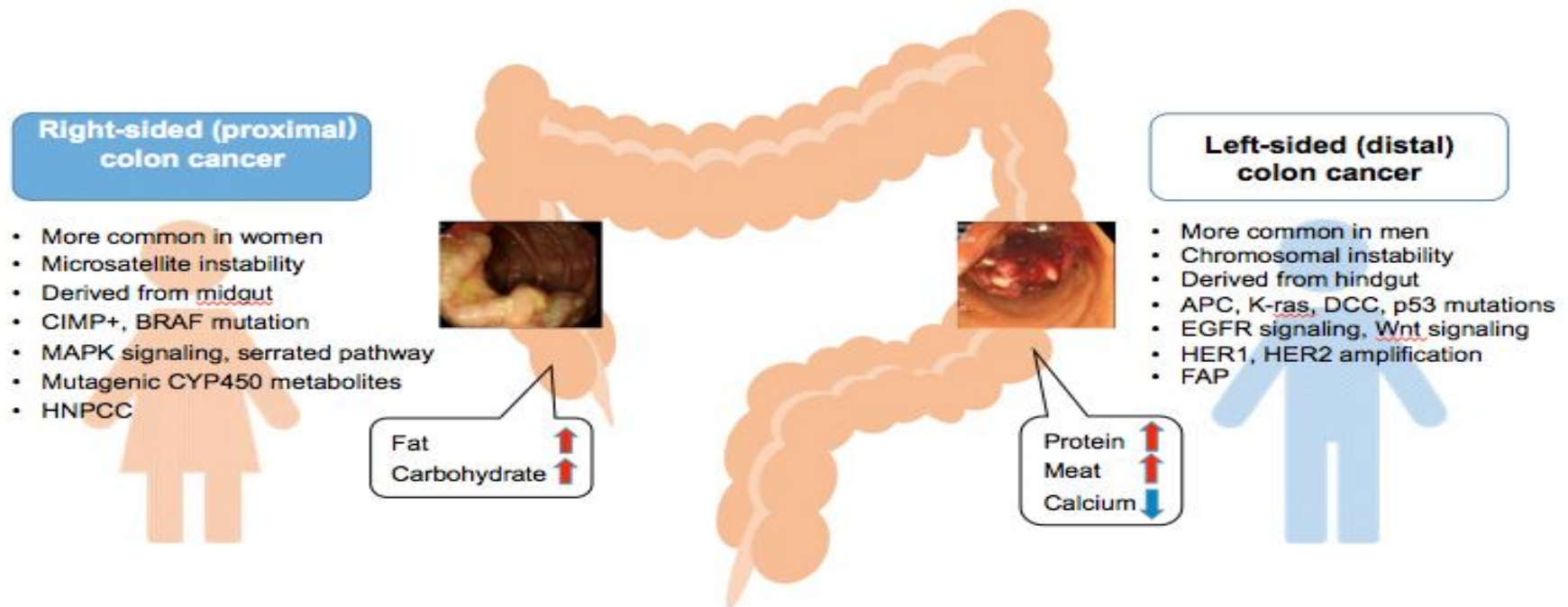


Progression-free survival in patients with (A) wild-type (WT) KRAS and (B) mutant (MT) KRAS. Overall survival in patients with (C) WT KRAS and (D) MT KRAS. FOLFOX4, infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; Panit., panitumumab; HR, hazard ratio.

RAS Mutationstestung IMMER VOR Gabe von anti-EGFR Antikörper bei mCRC

bei RAS wild typ:
Cetuximab oder Panitumumab

mCRC: right vs. left

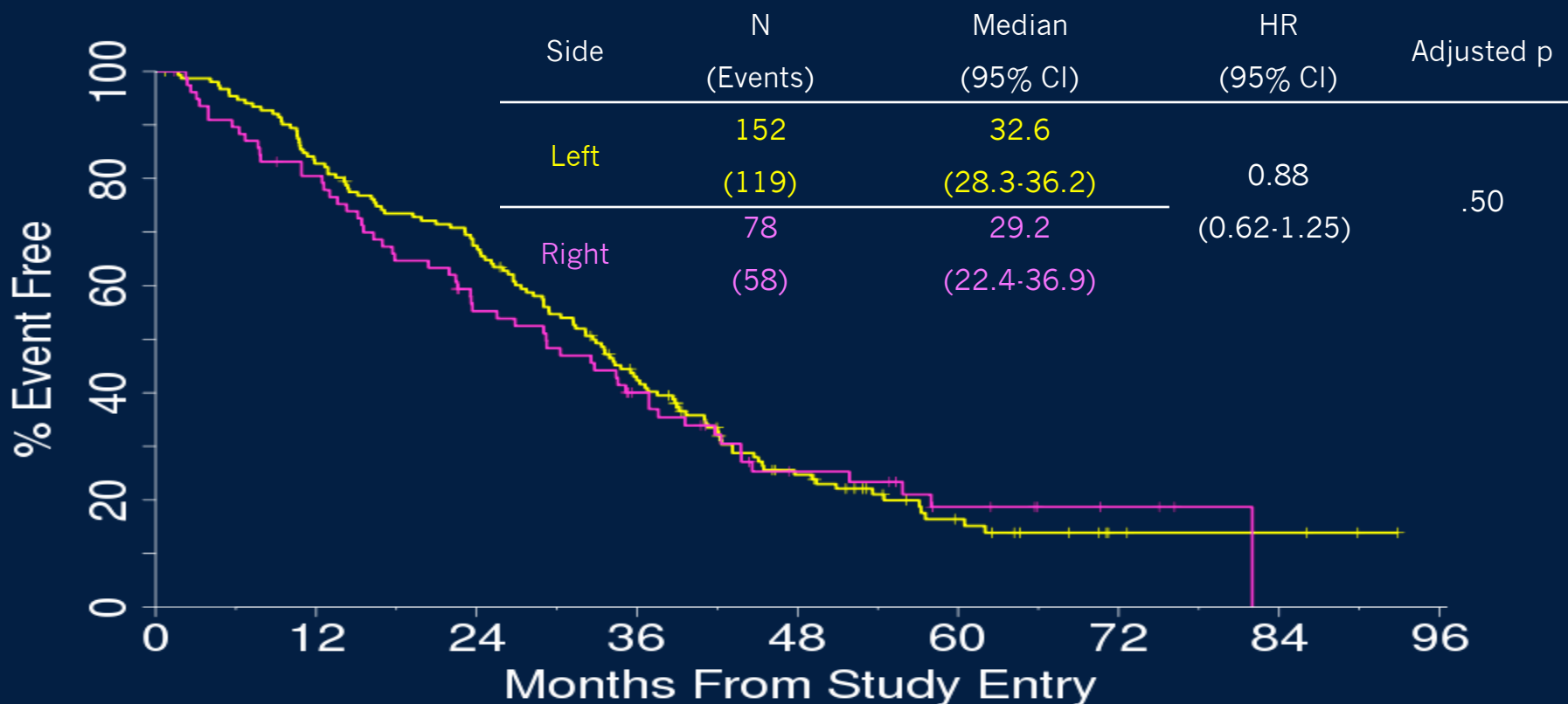


Summary of common clinical and molecular characteristics of right- and left-sided colon tumors and associations with dietary factors. CIMP = CpG island methylator phenotype; HNPCC = hereditary non-polyposis colorectal cancer; APC = adenomatous polyposis coli; K-ras = Kirsten-ras; DCC = deleted in colorectal cancer; FAP = familial adenomatous polyposis.

World J Gastroenterol. May 7, 2015; 21(17): 5167-5175

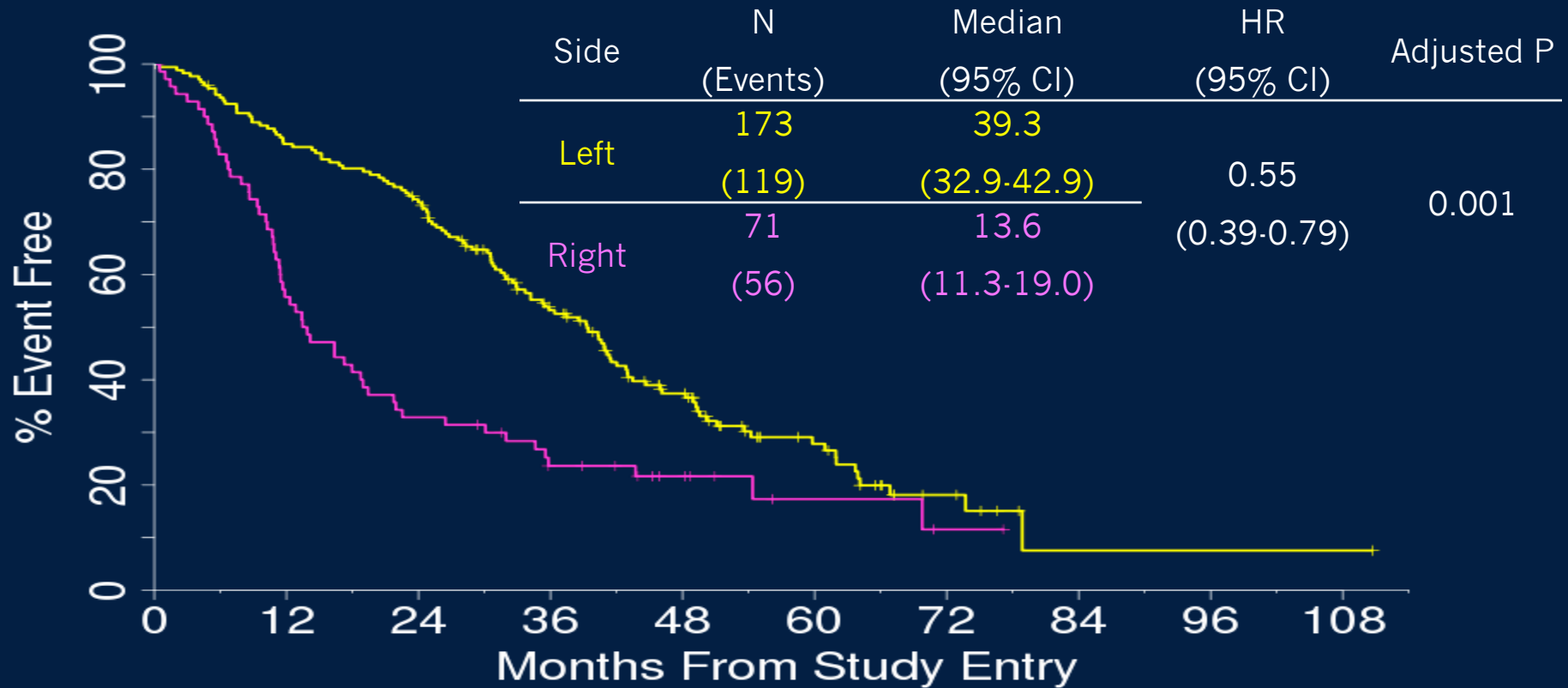
kindly provided by Heinz-Josef Lenz

80405: OS by Sidedness (Bevacizumab)



kindly provided by Heinz-Josef Lenz

80405: OS by Sidedness (Cetuximab)



kindly provided by Heinz-Josef Lenz

Typische Nebenwirkungen der Antikörper

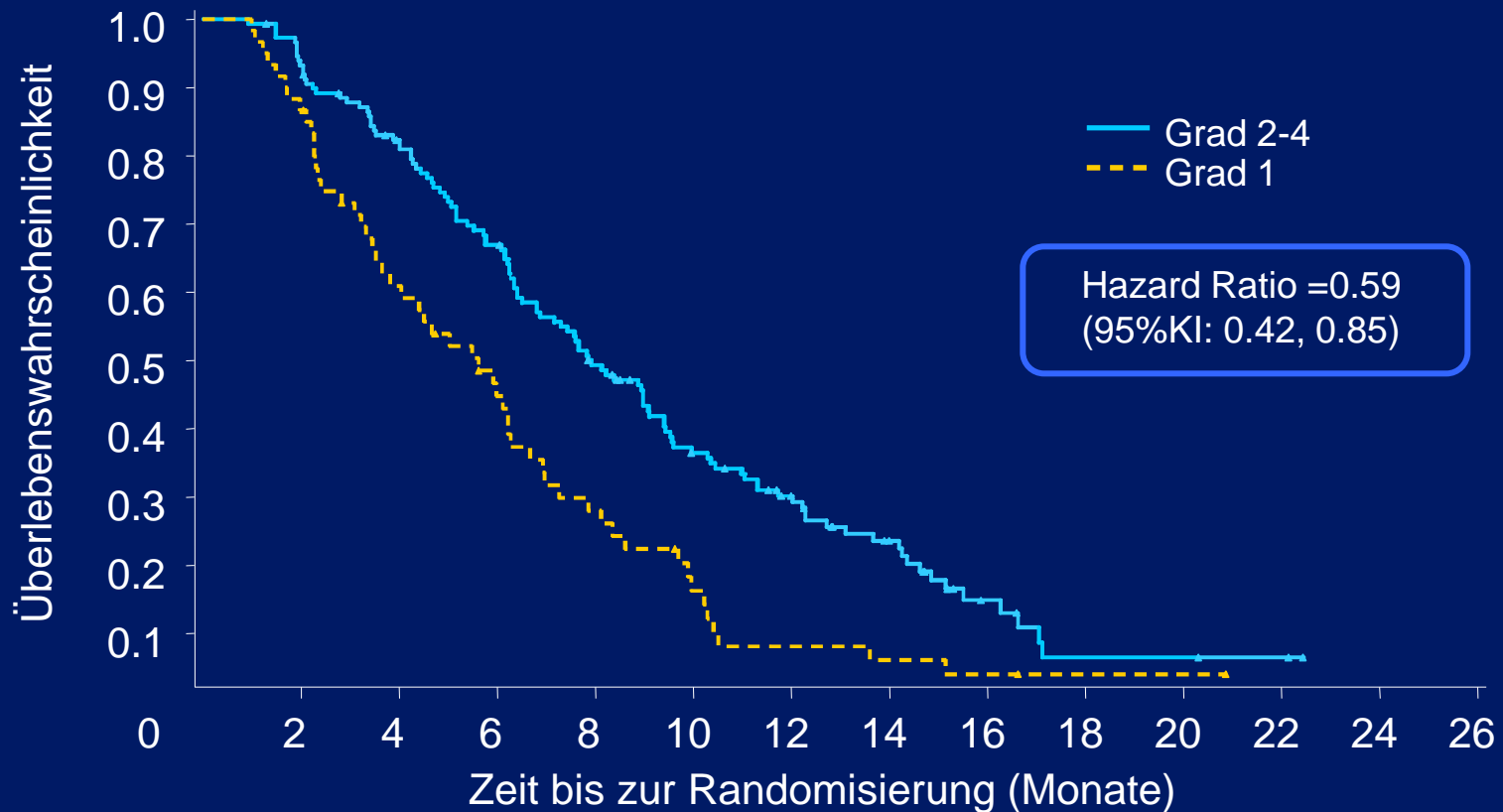
- **Bevacizumab oder Aflibercept (gegen Blutgefäßwachstum)**
 - Bluthochdruck, Wundheilungsstörungen, Eiweißverlust
 - Achtung wenn Herzinfarkt oder Schlaganfall als Vorerkrankung bekannt ist
 - Achtung bei Entzündungen im Magen-Darmbereich
 - Nasenbluten
- **Cetuximab, Panitumumab (gegen EGFR)**
 - Akne, trockene Haut, Nagelveränderungen
 - Unverträglichkeitsreaktion (Cetuximab)

Nebenwirkung: Akneiformer Hautausschlag

Grad 3 akneiformer Hautausschlag (Panitumumab)



Explorative Analyse: Gesamtüberleben nach Schwere der Hautreaktionen bei Patienten unter Panitumumab



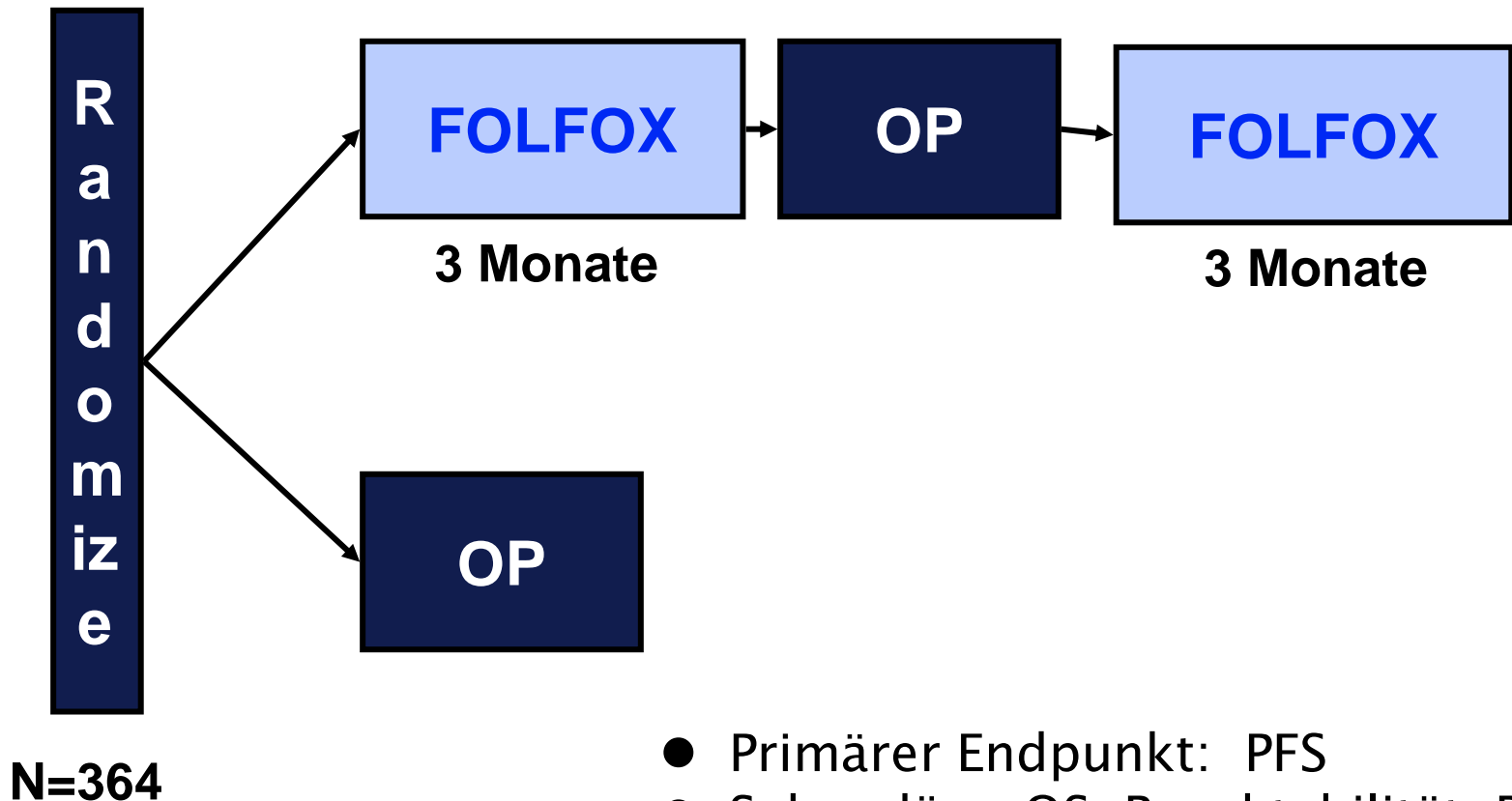
Risikopatienten:

Grad 2-4	149	138	118	96	69	47	34	21	8	3	3	2	0
Grad 1	50	44	30	21	13	7	3	2	1	1	1	0	0

Szenario 5

- Kolonkarzinom metastasiert, Stadium IV, jedoch OPERABEL

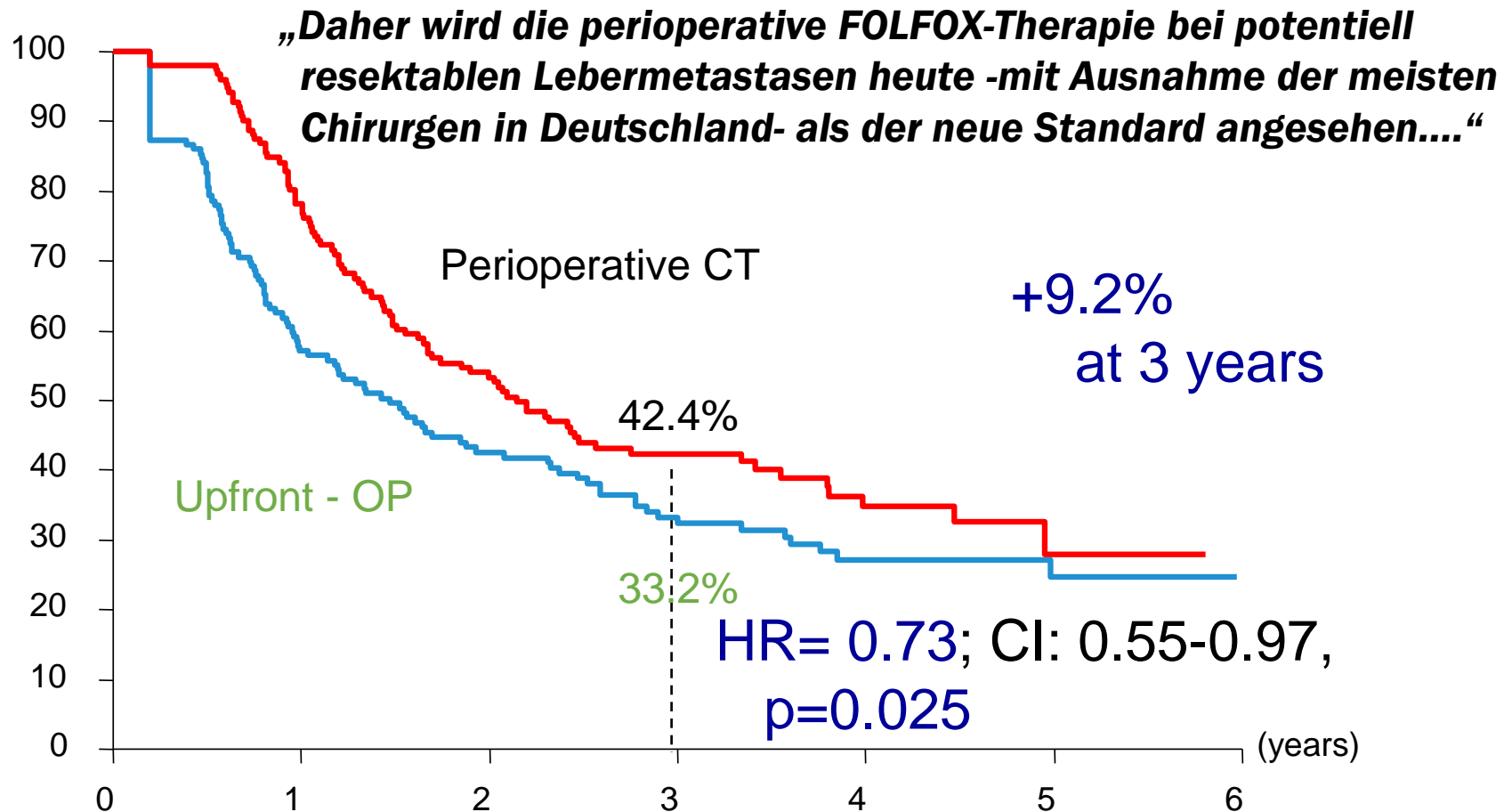
Neoadjuvante CRC Therapie im Falle potenziell resektabler Lebermetastasen



EORTC Studie 40983

- Primärer Endpunkt: PFS
- Sekundäre: OS, Resektabilität, RR, Safety

Neoadjuvante CRC Therapie im Falle potenziell resektabler Lebermetastasen

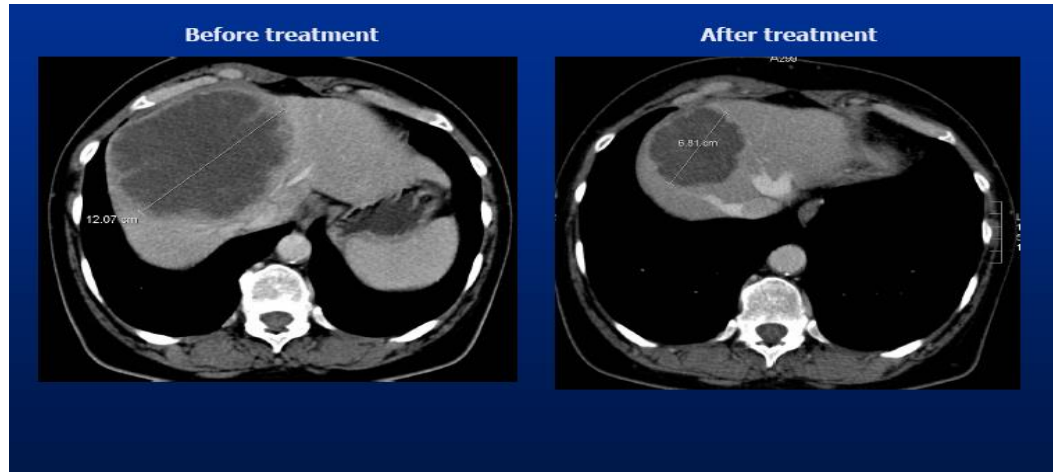


Schmoll et al: Interdisziplinärer Expertenworkshop GI Tumore. Onkologie 2011, 34: 11-14

Nordlinger et al: Recommendations of an expert panel. Ann Oncol 2009, 20:985-92

Konsensuskonferenz der ESMO, Lugano 2010; Ann Oncol 2011 (in press)

Neoadjuvante CRC Therapie im Falle nicht-resektabler Lebermetastasen



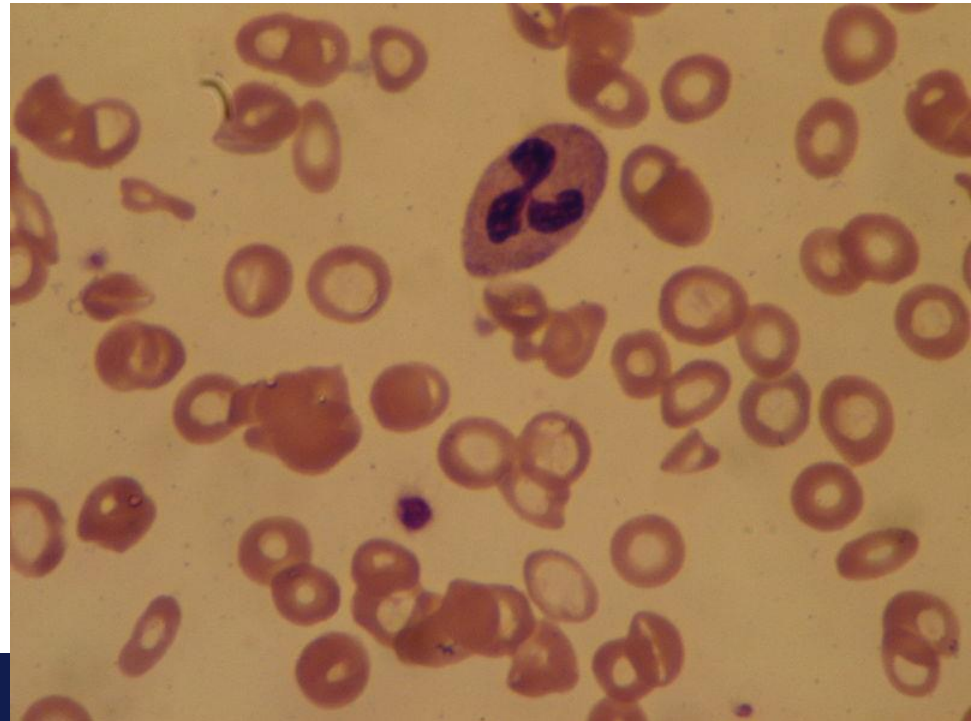
Regimen	Pat.zahl	R0-Resektion	Referenz
FOLFOX/FOLFIRI +/- Cetuximab	114	33%	CELIM
FOLFOX/XELOX +/- Bev	417	17.1% vs. 12.6%	NO16966
FOLFOXIRI +Bev	56	93%	Grünberger
Cm IFLO+cetux	43	60%	POCHER

Kolorektalkarzinom

Frage

Welche Form der Anämie ist am häufigsten mit einem Kolonkarzinom assoziiert?

- 1) mikrozytär hypochrom
- 2) mikrozytär hyperchrom
- 3) makrozytär hypochrom
- 4) makrozytär hyperchrom
- 5) normozytär normochrom



Welcher/-m Patientin/-en verschreiben Sie eine Chemotherapie plus Bevacizumab (anti-VEGF)?

- A. PatientIn nach Entfernung eines Stadium I CRC
- B. PatientIn nach Entfernung eines Stadium II CRC mit high risk
- C. PatientIn nach Entfernung eines Stadium III CRC
- D. PatientIn vor Lebermetastasenresektion mit kras mutiert!
- E. PatientIn nach Lebermetastasenresektion mit rezenter PE!

Keine Antikörper im adjuvanten Setting!

Kolorektalkarzinom

Vorsorgeuntersuchung

digitale rektale Untersuchung

