

Ambulante Versorgung des kolorektalen Karzinoms

Chemotherapie, Wirkung und Nebenwirkung unter Berücksichtigung neuer Substanzen, Therapiemanagement

Kolorektales Karzinom: Daten, Vernetzung, Versorgung

27.11.2019

Gemeinschaftspraxis

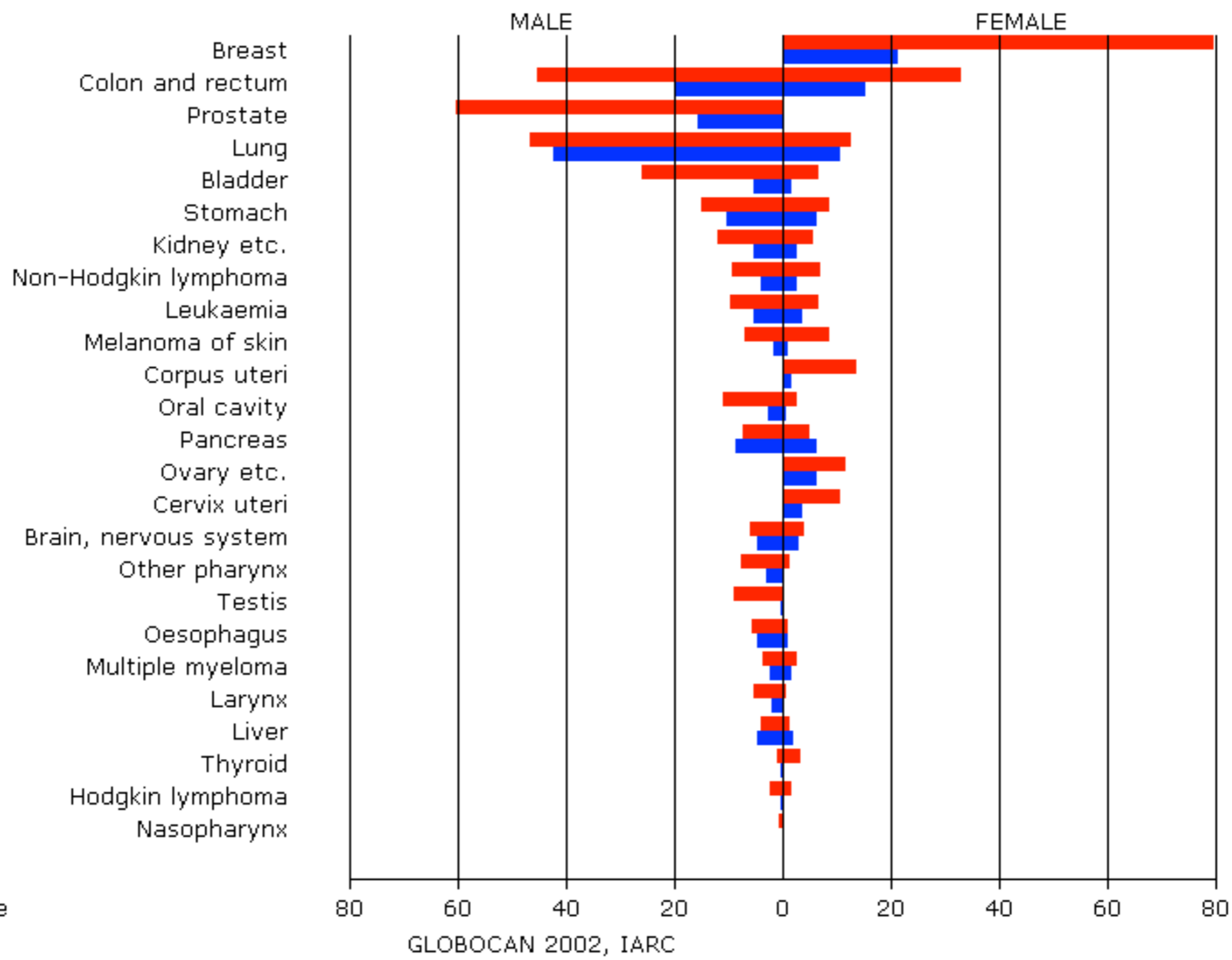
Dr. med. Wullstein-Winkler
Dr. med. Lutz Brinkmann
Dr. med. Michael Emter

Fachärzte
für Innere Medizin
Hämatologie, internistische Onkologie
Angiologie, Palliativmedizin
Praxisstandorte
30880 Laatzen, Würzburger Str.13
30989 Gehrden, von Reden Str. 1

Lutz Brinkmann

Germany

Age-Standardized rate per 100,000 (all ages)



Zahlen zum Kolonkarzinom

- 70.000 Neuerkrankungen / a
- 30.000 Todesfälle / a
- ca. 25-35% aller Patienten synchron metastasiert
- ca. 25% aller Patienten metachron metastasiert
- Metastasierte Patienten: 30% ausschließlich Lebermetastasen
- davon ca. 15-20% primär resektabel
- davon ca. 80-85% primär nicht resektabel

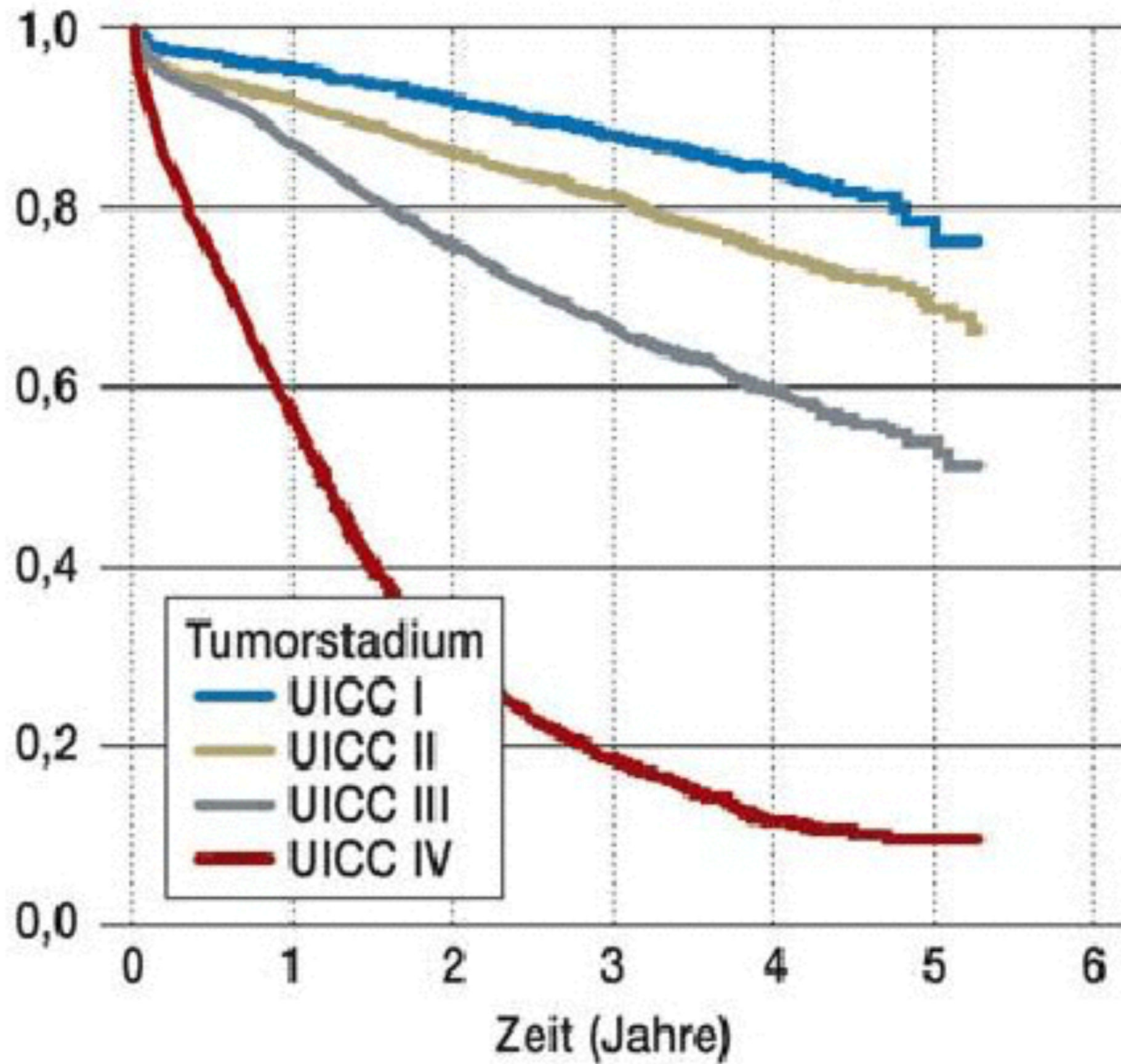
Ambulante Therapieangebote

- Chemotherapie und Supportivtherapie
- Ernährungsberatung
- ambulante Palliativtherapie
- Psychoonkologie

Therapiestrategie 2019

- interdisziplinäre Tumorkonferenz
- kurativ vs. palliativ, Metastasenmanagement
- Histopathologie und Molekularpathologie
- Einbezug von Prognosefaktoren und Begleiterkrankungen
- Patientenpräferenz
- Kolon vs. Rektumkarzinom, Kontinenzzerhalt
- **NEU:** Rektumkarzinom: Option watch and wait statt OP
- **NEU:** rechtes Kolon vs. linkes Kolon

Gesamtüberleben (Wahrscheinlichkeit)



Colon-Ca Stadium II

Unterscheidung nach „high risk“ und „low risk“

- **Stadium II „high risk“ nach S3-LL:**

T4 / < 12 untersuchte LK`en / Perforation o. Einriss / OP unter Notfallbedingungen

„**sollten**“ Adjuvanz mit 5-Fu (bevorzugt Capezitabine) erhalten

- **Stadium II „high risk“ nach ESMO**

T4 / bis 12 LK`en / G3 / Ileus / Perforation / V1 / L1 / Pn1

„**sollten zumindest**“ Adjuvanz mit 5-Fu erhalten

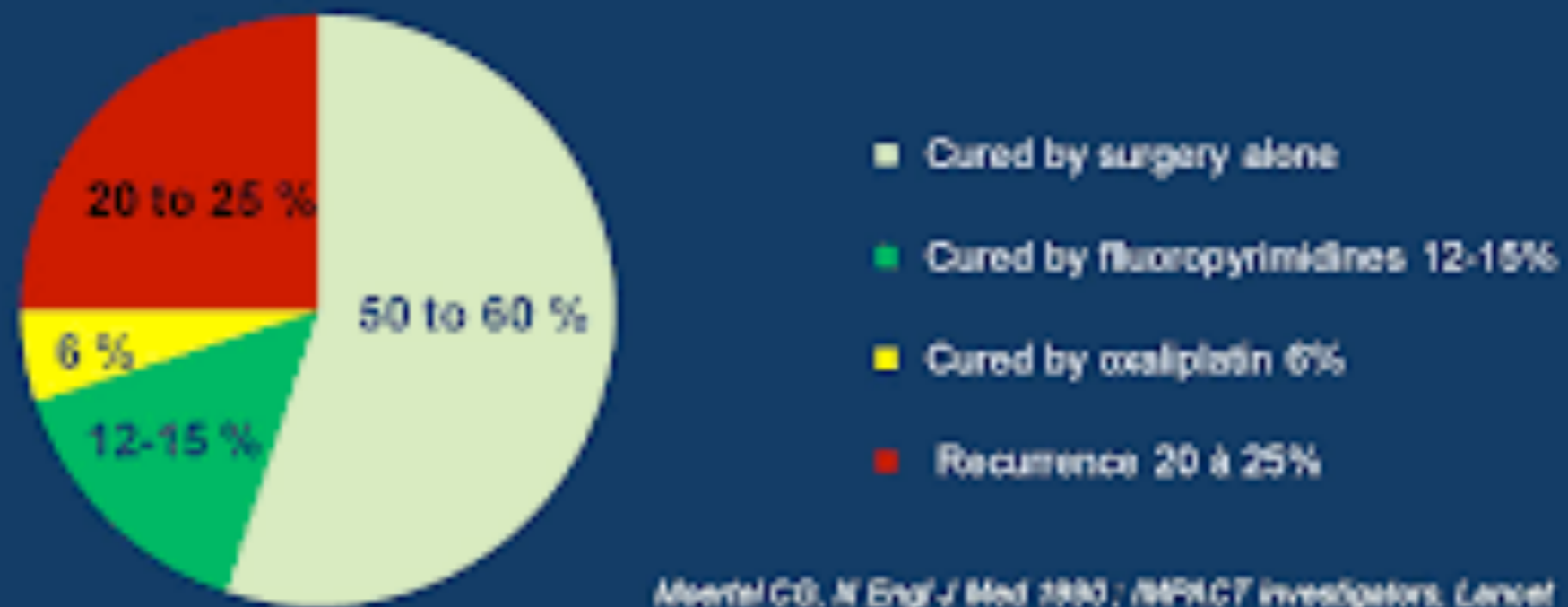
- **Stadium II „low risk“ „kann“** eine Adjuvanz mit 5-Fu (i.A. mit Capezitabine) angeboten werden

Adjuvanz Stadium III

- Oxaliplatin-/5-Fu-haltige Therapie
- FOLFOX4; mod. FOLFOX6, XELOX
- Patienten älter 70 Jahre: KEIN Oxaliplatin
- Diskussion: Therapiedauer

Adjuvant Therapy for Colon Cancer Stage III

Evolution



Morantel CB, *N Engl J Med* 1990 ; IMPACT investigators, *Lancet* 1995; André T, *J Clin Oncol*. 2008; Yothers G, *J Clin Oncol* 2011
Muller D, *J Clin Oncol* 2011

Rektumkarzinom

- multimodale Therapie des unteren und mittleren Rektums:
OP / Strahlentherapie / Chemotherapie
- Kontinenzzerhalt? Downsizing?
- präoperative Tumorkonferenz
- ab T3 N0 oder N1: Radiatio (Prophylaxe Lokalrezidiv)
- Option Radiatio:
Neoadjuvant als komb. LZ Radio-Chemotherapie
neoadjuvante Kurzzeitradiatio
adjuvante kombinierte Radio-Chemotherapie

Rektumkarzinom

Standard: TME 0-12cm ab Anocutanlinie

Standard: T3-4 N0 oder T1-3 N+ RT prä- oder post-OP, 5d oder LZ RChT

Standard: LZ RChT zum Downstaging, bei befallenem CRM, zum Sphinktererhalt

Capezitabine bei RChT besser als iv-5-Fu

Adjuvans: Nutzen unsicher

Rektumkarzinom - Organerhalt

W+W anbieten bei cCR (MRT, Biopsie, LK-Status)

local regrowth ca. 25% (cT3-4 ggfls 35%)

Salvage-OP: R0 bei > 90% aller Patienten

3m-Nachsorge für 2a: Endo, Endo-Sono, MRT

Adjuvante Therapie: Tendenz für Capezitabine auch bei cCR

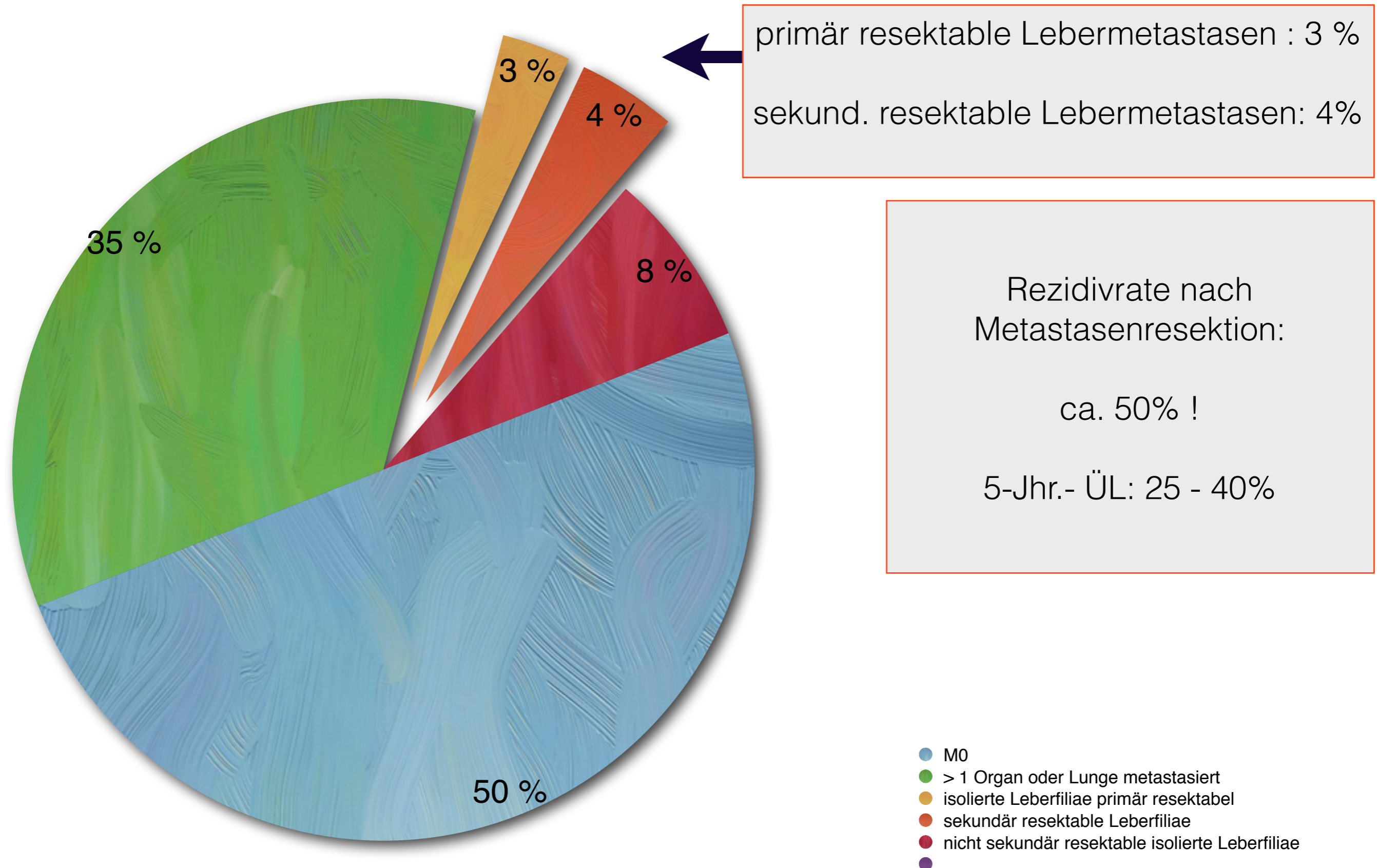
Oxaliplatin adjuvant: junge Patienten mit hohem Rezidivrisiko (keine Regression, pN1-2) Vorteil DFS

Kuration im Stadium IV ?

Beispiel Lebermetastasen

- **Primär resektable Lebermetastasen**
- **Sekundär resektable Lebermetastasen**
Metastasen resektabel nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie und klinisch operable Patienten
- **Definitiv irresektable Lebermetastasen**
multiple Metastasen ohne Option für eine Resektion
- **Sonderfall Rektumkarzinom**
zusätzliche Radiatio im Therapiekonzept

hepatisch metastasiertes KRK



Therapieziel KURATION

- Ausschließlich durch chirurgische R0-Resektion Primarius, Metastasen

OPTIMIERUNG

- Chemotherapie:
Downsizing , Verbesserung Resektabilität
Verhinderung weiterer Metastasierung (Mikrometastasen)
- Zusätzliche Verfahren: RFA, Chemoembolisation, SIRT

Therapiealgorithmus

KRK mit Lebermetastasen, primär resektabel oder potentiell sekundär resektabel

R0-resektabel

primäre Resektion
1. Leber 2. Primarius

R0

Adjuvante Chemotherapie
(FOLFOX 6 Monate)

R1/2

Additive palliative
Chemotherapie

nur potentiell R0-resektabel o.

Neoadjuvante Chemotherapie-möglichst
effektive Kombination

Sekundäre Resektion wenn R0 möglich
1. Leber 2. Primarius (Liver first)

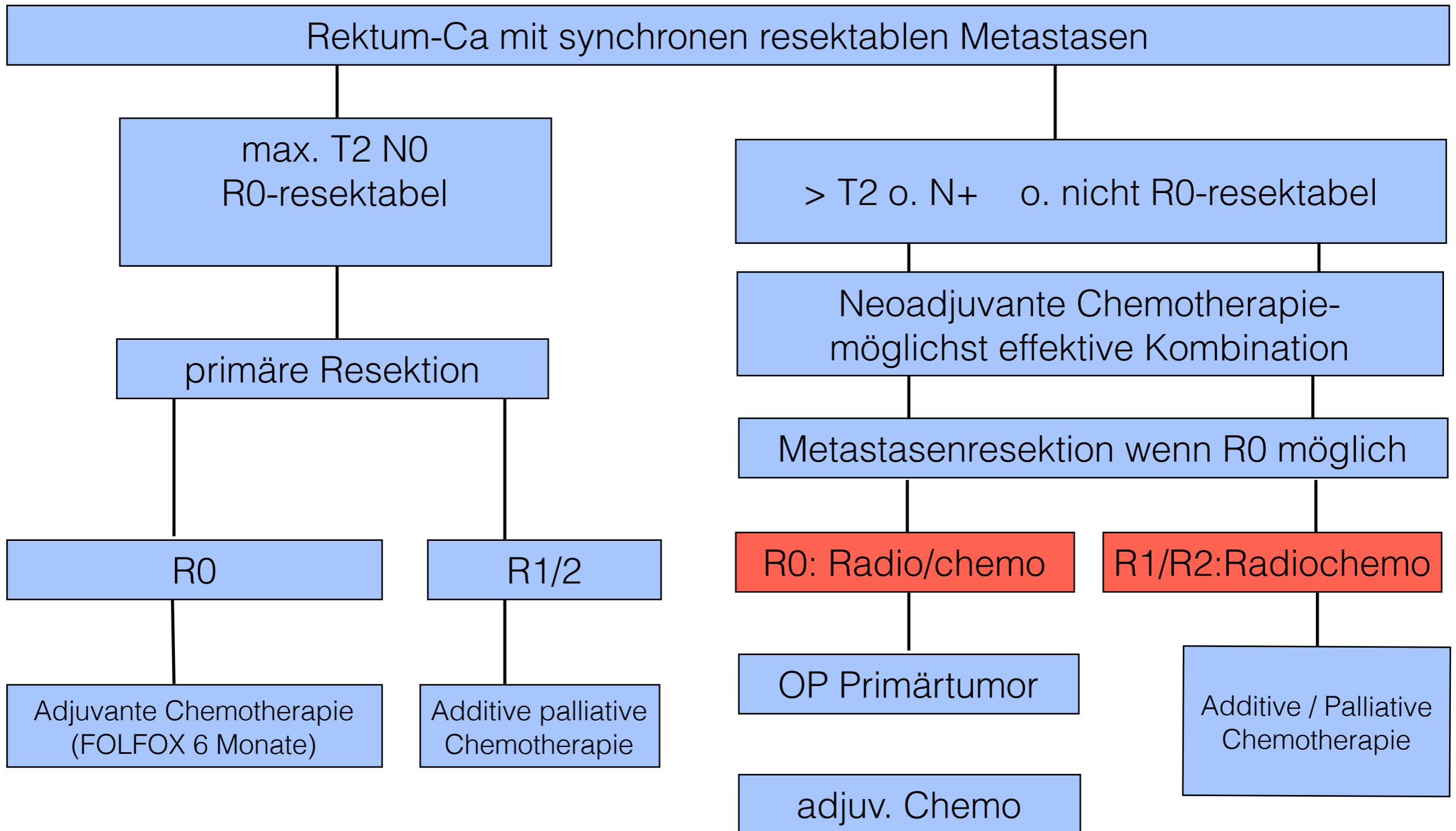
R0

Adjuvante Chemotherapie
wie präop.
für 3 Monate o.
Beobachtung

R1/R2

Additive / Palliative
Chemotherapie

Sonderfall Rektumkarzinom



PALLIATION

- Verlängerung Überlebenszeit
- Erhaltung/ Verbesserung der Lebensqualität
- Benefit mit vertretbarem Risiko und Nebenwirkungsspektrum
- Symptomkontrolle

Zytostatische Therapie

Risiken und Nebenwirkungen

- was ist häufig
- was ist wichtig / bedrohlich / beschwerlich
- was ist neu
- was kann man tun

5-Fu-Derivate

- **5-Fluorouracil** i.v. (+ Folsäure i.v.)
- **Capecitabin** (Xeloda ®) p.o.
- wirkungsäquivalent !
- Hemmung der Thymidilatsynthase, „Thymidinentzug“
- Hemmung der DNA-Synthese (Verstärkung durch Folat)
fehlerhafter Einbau in die RNA und DNA
- unterschiedliche NW-Profile

5-Fluorouracil „5-Fu“-Dosislimitation

Ausschliesslich 22-46h Dauerinfusion /Bolus obsolet !

- Diarrhoe
- Mukositis
- Koronarspasmus
- letale NW bei DPD (Dihydropyrimidindehydrogenase)-Resistenz

Capezitabin-Dosislimitation

- Hand-Fuß-Syndrom
- Diarrhoe
 - Übelkeit, Erbrechen, Hämatotoxizität
 - KI: Krea-Clearance < 30ml/min

Capezitabin

Hand-Fuß-Syndrom

Ausprägungen des Hand-Fuß-Syndroms

Grad	Klinisches Bild	Symptome
1	<ul style="list-style-type: none">■ Taubheitsgefühl■ Rötung■ Schwellung	<ul style="list-style-type: none">■ schmerzlos
2	<ul style="list-style-type: none">■ Rötung■ Schwellung■ Blasenbildung	<ul style="list-style-type: none">■ schmerzhaft■ keine Beeinträchtigung im Alltag
3	<ul style="list-style-type: none">■ Blasenbildung■ Hautblutungen■ Ulzerationen	<ul style="list-style-type: none">■ stark schmerzhaft■ Beeinträchtigung im Alltag

Oxaliplatin

Wirkung-Dosislimitation

- Bindung an guaninhaltige Nukleotide
- Dysästhesien, Parästhesien
persistierende PNP 10-15%, ab 800mg / m² KUMULATIVDOSIS
- Übelkeit, Erbrechen
- Diarrhoe
- KI: GFR < 30ml/h

Irinotecan (CPT 11)

Wirkung - Dosislimitation

- Topoisomerase I - Hemmung (Störung DNA-Replikation)
- Diarrhoe (- 30 %)
- ANE-Syndrom (Anorexie, Nausae, Emesis)
- akut cholinerges Syndrom (Prämed.: Atropin)
- Neutropenie

monoklonale Antikörper

- Antiangiogenese
- EGFR-Hemmung (nur bei WT, ca 60%)
- Bald: Immunonkologie ??

Cetuximab (Erbitux®)

Wirkung - NW - Profil

- EGF-Rezeptor-Antikörper
- Ausschliesslich bei Wildtyp-KRAS-Gen (60%)
- Hauttoxizität
- Anaphylaxie
- Nausea, Fatigue, Diarrhoe, Mucositis

Bevacizumab (Avastin®)

Wirkung - Nebenwirkungsprofil

- monoklonaler VEGF-Antikörper, Angiogenesehemmung
- Hypertonie
- Proteinurie
- Blutungen : Epistaxis, arterielle Thrombembolien
- Magen-Darm-Perforation
- KI: Marcumar, ASS > 100mg

Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Erbrechen

- **Therapie akute Phase - bis 72 h**
- 5-HT₃-Antagonisten : bei CTx- oder RTx-bedingtem Erbrechen, zB: Ondansetron 2-3x/4mg/d, Granisetron 1-3mg iv
- NK-1 Antagonist : Aprepitant (Emend) 125/80/80mg d1-3
- Kortikosteroide: Dexamethason 12mg iv als KI, 4-8mg 4x/d po

Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Erbrechen

- **(zusätzliche Therapie) - verzögerte Phase > 72h**
- Gastrokinetika: MCP 10-20mg q4-6, p.o., MCP 20-60mg über 2-24h iv, Domperidon (Motilium): 20-40mg Tabl. o. Tropf. 3 x/d
- Dopaminantagonisten: Alizaprid (Vergentan) 50mg p.o., i.v
- Neuroleptika: Haloperidol: Tropf. 0,5mg q8h; sc oder iv (30') 5mg 2x/d; Levomepromazin (Neurocil) : 1-5mg q8h
- Antihistaminika: Dimenhydrinat (Vomex) 3x50mg/d, Cyclizin 3x50mg/d
- Anticholinergica: Butylscopolamin (Buscopan): 20mg 1-4x/d iv, Bolus, DI

Neutropenie-Fieber-Infektion-Sepsis

- Infektionen unter Neutropenie:
häufigste Todesursache einer Chemotherapie
Mortalität bis $> 5\%$
- Prophylaxe: Aufklärung des Patienten, klare Verhaltensmassregeln
- antibiotische empirische Sofortmassnahmen $< 2h$
- Fokussuche, atypische Erreger

Hepato-biliäre Metabolisierung

- 5-Fluorouracil
- Oxaliplatin
- Irinotecan

Chemotherapie-assoziierte Hepatotoxizität

- **CASH** (Chemotherapieassoziierte Steatohepatitis)
Verfettung, Entzündung, Einzellzellnekrosen, Fibrose
eher nach **IRINOTECAN** 50% aller Patienten
- **SOS** (Sinusoidales Obstruktionssyndrom)
Sinusdilatationen, Blutungen, Gefäßwandfibrose, Hyperplasien
Assoziation mit hoher Morbidität nach Leberresektion
eher nach **OXALIPLATIN** 20 - 40% aller Patienten

Sekundäre Resektabilität

Tab. VII.6 Ansprechraten und Überleben von Patienten nach Erreichen einer sekundären Resektabilität (ergänzt nach [660]).

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechrate (%)	R0-Resektionsrate (%)	Langzeitüberleben der res. Pat.	EBM-Grad
Falcone 2007 ¹² [657]	244	FOLFIRI vs. FOLFOXIRI	34 vs. 60 (p < 0,0001)	6 vs. 15 (p = 0,033)	–	Ib
Van Cutsem 2007 (CRYSTAL) ¹³	1 198	FOLFIRI vs. FOLFIRI + Cetuximab	38,7 vs. 46,9 (p = 0,0038)	1,5 vs. 4,3 (p = 0,0034)	–	Ib
Adam 2001 ¹⁴	701	Oxa +FU/FS (chron)	pCR: 6,3	13,5	5-Jhr.-ÜL: 35%	IIb
Giacchetti 2006 ¹⁵	564	FOLFOX2 vs. LOHP 5FU FS chron.	44 vs. 42	R0: 12,4 vs. 13,1 pCR: 1,1 vs. 2,8	–	IV
Tournigand 2006 ¹⁵	620	FOLFOX 4 vs. FOLFOX 7 + Erhaltung	58,5 vs. 59,2 n. s.	11,3 vs. 9,4	38,9 vs. 43 Mo (p = 0,93)	IV
Souglakos 2006 ¹⁵ [661]	283	FOLFOXIRI vs. FOLFIRI	43 vs. 33,6 (p = 0,168)	8,8 vs. 3,4	–	IV
Saltz 2008 ¹⁵ [662]	1 401	XELOX/FOLFOX 4 + Beva vs. XELOX/FOLFOX 4 + Placebo	38 vs. 38 (p = 0,99)	n. a.	21,3 vs. 19,9 Mo (p = 0,077)	IV

¹² Resektionsrate sekundärer Endpunkt, FOLFOXIRI als kontinuierliche Infusion, höhere Dosen der Chemotherapie im FOLFOXIRI-Arm als bei Souglakos et al.

¹³ Resektionsrate sekundärer Endpunkt, Benefit nur bei Behandlung von Patienten mit k-ras-Wildtyp-Tumoren (siehe Zulassung Cetuximab).

¹⁴ Prospektive Beobachtungsstudie, Resektionsrate primärer Endpunkt, potenziell kurativ operierte Patienten, R0-Status nicht berichtet.

¹⁵ Resektionsraten als Ergebnis exploratorischer Subgruppenanalysen.

FOLFOXIRI (Falcone 2007)

Arm A

5-FU 400 mg m⁻²
Bolus

d₁

CPT-11 180 mg m⁻²
30 min

LV 200 mg m⁻²
2 h

5-FU 600 mg m⁻²
22 h

d₂

LV 200 mg m⁻²
2 h

5-FU 600 mg m⁻²
22 h

Arm B

d₁

CPT-11 150 mg m⁻²
30 min

d₂

LOHP 65 mg m⁻²
2 h

LV 200 mg m⁻²
2 h

5-FU 600 mg m⁻²
22 h

d₃

LV 200 mg m⁻²
2 h

5-FU 600 mg m⁻²
22 h

5-FU 400 mg m⁻²

Update KRRK 2019

Grundlagen Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Mikrosatelliten: kurze, nicht codierende DNA-Sequenzen

Mikrosatelliteninstabilität: Auftreten neuer Allele mit konsekutiver Längenveränderung der Mikrosatelliten.

Ursache: defekte DNA-Reperaturproteine /Polymerasen (Funktion: Mismatch-Repair)

Zugrundeliegender Gendefekt: hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS1

FOLGE: Mutationen, Karzinomentstehung

MSI-H: pathognomonisch für das LYNCH-Syndrom (HNPCC)

mögliche Ergebnisse bei Anforderung im pathologischen Institut:

MSI-H : hohe Mikrosatellitenfrequenz

MSI-L : niedrige Mikrosatellitenfrequenz

MSS : Mikrosatellitenstabiler Tumorstatus

KRK mit MSI-H

Patienten sind jünger

rechtseitiges Kolon häufiger befallen

hohe lymphozytäre Infiltration

muzinöse Differenzierung, siegelringzellartig

**Paradox: OS besser nach R0-Resektion als MSS,
seltener Fernmetastasen**

Therapieoption KRK mit MSI-H: Immunonkologische Therapie

Stadium IV: OPTION Checkpoint-Inhibitoren

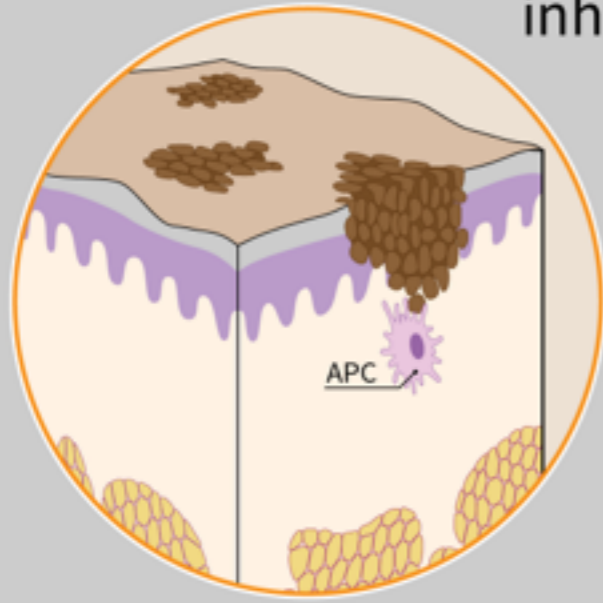
2015: MSI-H gutes Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren, zB Pembrolizumab (MSI-H PFS 78% vs. MSS PFS 11% nach 20w)

2018: Phase III: MSS-Patienten: ATEZOLIZUMAB (PD-L1-Inhibitor) + Cobimetinib vs. Atezolizumab vs. Regorafenib: OS 8,9m vs. 7,1m vs. 8,5m: KEIN BENEFIT für MSS

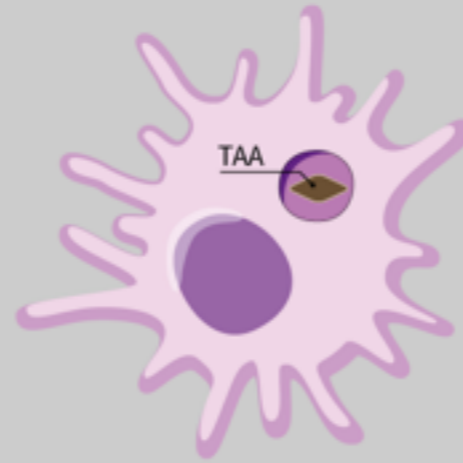
MSI-Bestimmung vor Therapiebeginn

Rechtzeitige Antragstellung zur Kostenübernahme !

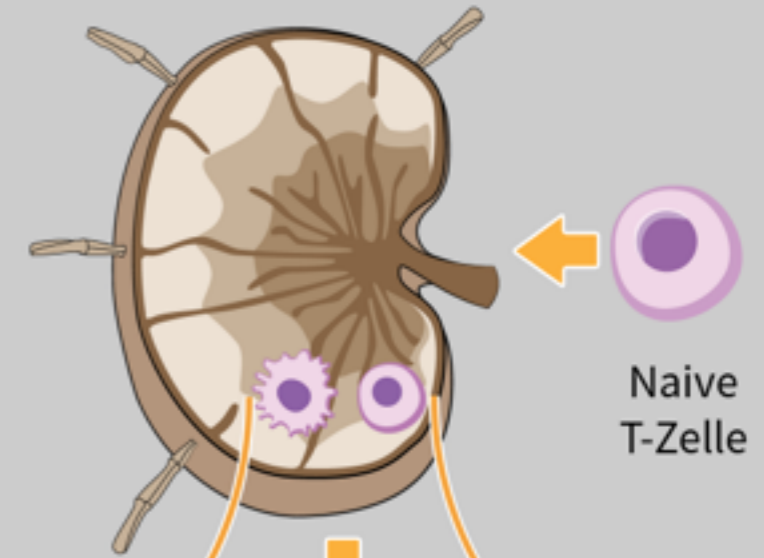
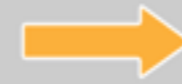
Krebstherapie durch Blockade von inhibierenden Immunregulatoren (CTLA4, PD1)



APC im Tumorgewebe
(z.B. Melanom)

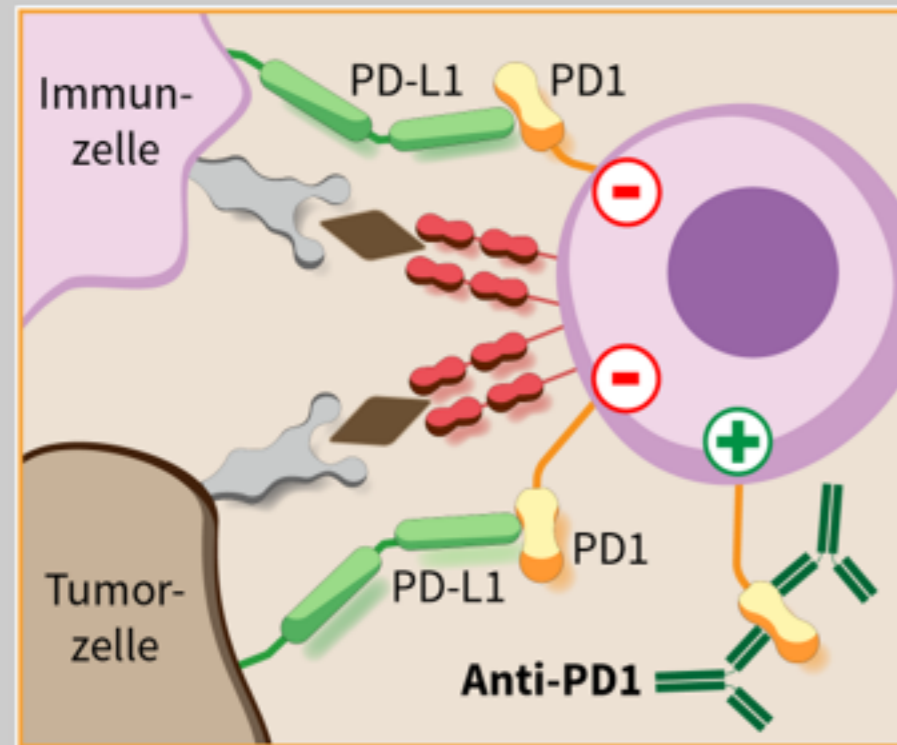


APC mit TAA wandert
zum Lymphknoten



Naive
T-Zelle

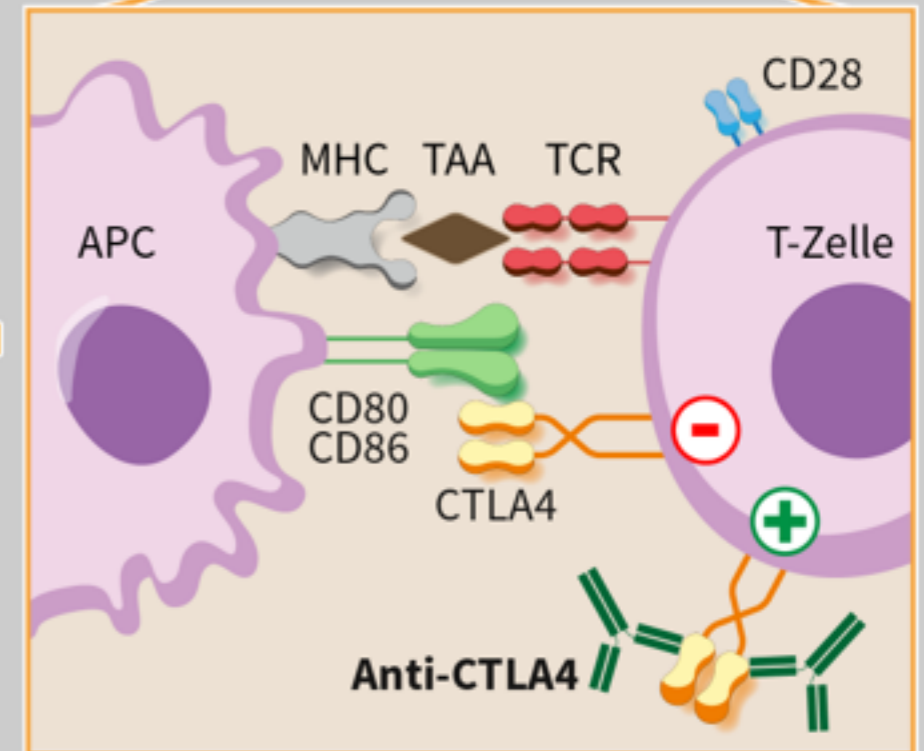
im Lymphknoten



Tumor-Mikroumgebung



T-Zelle wandert in
Tumorgewebe



Anti-CTLA4

Priming

Medikamente (Auswahl)

CHECKPOINT-Hemmer (Checkpoint-Inhibitoren)

CTLA-4:

Ipilimumab (Yervoy)

PD1:

Nivolumab (Opdivo)

Pembrolizumab (Keytruda)

PDL1:

Atezolizumab (Tecentriq)

Durvalumab (Imfinzi)

Avelumab (Bavencio)

Aktueller Stand in Deutschland 2019

A) Einsatz bei metastasierter (fortgeschrittener) Erkrankung

- Bronchialkarzinom (NSCLC, SCLC)
- Nierenzellkarzinom
- Urothelkarzinom
- Kopf-Hals-Tumore
- Malignes Melanom, Merkelzellkarzinom
- Morbus Hodgkin
- Mammakarzinom (triple-negativ)

B) Einsatz zur Kuration in der Adjuvanz

- Malignes Melanom

C) nur in Studien oder nach Einzelfallprüfung

- Kolorektales Karzinom, Magenkarzinom (FDA zugelassen !)

Nebenwirkungen

- Pneumonitis
- Kolitis
- Hepatitis
- Nierenfunktionsstörung
- Endokrinopathien
- Exanthem, Dermatitis

Was ist BRAF?

RAF-Protein: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

Proteinkinase (Isoform A-RAF, B-RAF, C-RAF)

spez. BRAF: Expression in neuronalem Gewebe und im Hoden

Serin/Threonin-Proteinkinasen im MAP-Kinase-Signalweg, Wachstumsregulation

BRAF-Mutation: Onkogen, Mutation an Aminosäureposition 600 führt zu Überaktivierung des Signalweges

> 80% BRAFV600E-Mutation

Therapie: BRAF-Inhibitoren (Vemurafinib) und MEK-Inhibitoren (Cobimetinib)

NICHT-BRAFV600E - Mutationen: deutlich bessere Prognose

BRAF-Mutation

BRAFV600 8-12% aller mKRK

ca. 65-70% davon im rechten Kolon

höhere Rate an LKèn -Beteiligung und Peritonealkarzinose

Ausschluß mit KRAS-/ NRAS- Mutationen

häufiger MSI-H

schlechtere Prognose: PFS < 6m, OS < 12m

Therapieoption: BRAF-Inhibitor/MEK-Inhibitor (+ IO)

Was ist RAS?

Familie von GTPasen als Signaltransduktoren

Entdeckung primär in virusinduzierten Sarkomen bei Ratten, nach dem Entdecker Werner Kirsten Rat Sarkoma (KRAS) und in humanen Neurolblastomzellen (NRAS)

Funktion: Regelung Zellproliferation, Differenzierung, , Adhäsion, Apoptose, Migration

Mutation : Onkogen

KRAS-NRAS und KRK

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), Aktivierung dient u.a. der Zellproliferation, KRAS/NRAS nachgeordnete Signaltransduktoren

KRAS und NRAS-Wildtyp: EGFR-Inhibition mit Cetuximab oder Panitumomab

KRAS oder NRAS mutiert: Daueraktivierung: Keine Wirksamkeit der EGFR-Inhibition

KEIN Benefit der EGFR-Inhibition für das rechte Kolon auch bei RAS wt

Rechts - Links ?

Definition Befall rechtes Kolon: oral d. Flexura coli sinistra

RECHTES KOLON:

ungünstigere Prognose im Stadium III und IV

Häufiger BRAF-mutiert

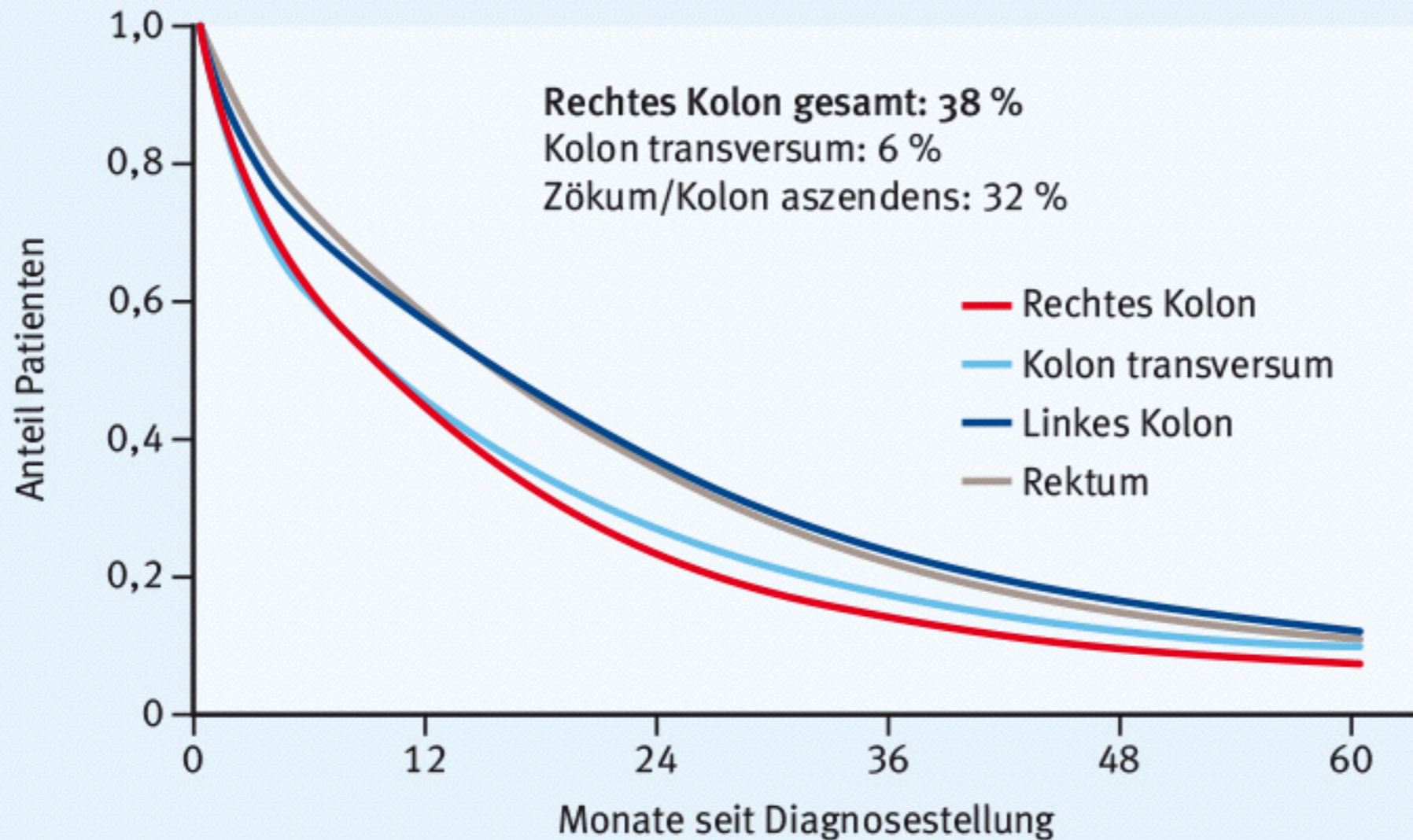
Häufiger MSI-H

möglichst intensive Therapie im Stadium IV („Triplette“)

EGFR-Hemmung trotz Wildtyp kein Benefit

Gesamtüberleben bei kolorektalen Karzinomen im Stadium IV nach primärer Tumorlokalisation

Daten aus der nordamerikanischen SEER-Datenbank,
Diagnosestellung in den Jahren 2000 bis 2012



SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results

KRK Stad. III: 3 o. 6 Monate Adjuvanz

Problem: TOXIZITÄT unter OXALIPLATIN kumulativ

3 Monate bei Low Risk: S3-LL-Empfehlung 1/19

Unterschiede im DFS gering, Tox deutlich reduziert

In der Praxis und Beratung:

Stadium III LR: T1-3; N1: 3 x CAPOX

**Stadium III HR: T4 oder N2: 6 Mon FOLFOX oder CAPOX,
ggfls. vorzeitiger Abbruch Oxaliplatin nach frühestens 3
Monaten bei Tox.**

KRK Stadium IV

S3-LL: perioperative Therapie resektabler Lebermetastasen:

bevorzugt primäre Resektion

prä-OP Chemo bei synchroner Metastasierung und unklarer Dynamik der Erkrankung, Bridging, Konversion

Konversionstherapie 2018:

**VOLFI: rand. Phase II-Studie mFOLFOXIRI +/- Panitumomab 1.st line
RASwt: erwartungsgemäß erhöhte Ansprechrate, bessere
Resektabilität, AUCH bei Rechts-Kolon + mut. BRAF!**

**METHEP-2: FOLFIRINOX + mAB vs. FOLFOX/FOLFIRI + mAB:
Resektabilität 56,9% vs. 48,4% für R0/R1-Resektion. Benefit aber
besonders für RASwt (Subgruppe 63% vs 50,0% R0/R1)**

Erwartung an das KKN

