

# Ambulante Versorgung des kolorektalen Karzinoms

Chemotherapie, Wirkung und Nebenwirkung unter Berücksichtigung neuer Substanzen, Therapiemanagement

Kolorektales Karzinom: Daten, Vernetzung, Versorgung

27.11.2019

Gemeinschaftspraxis

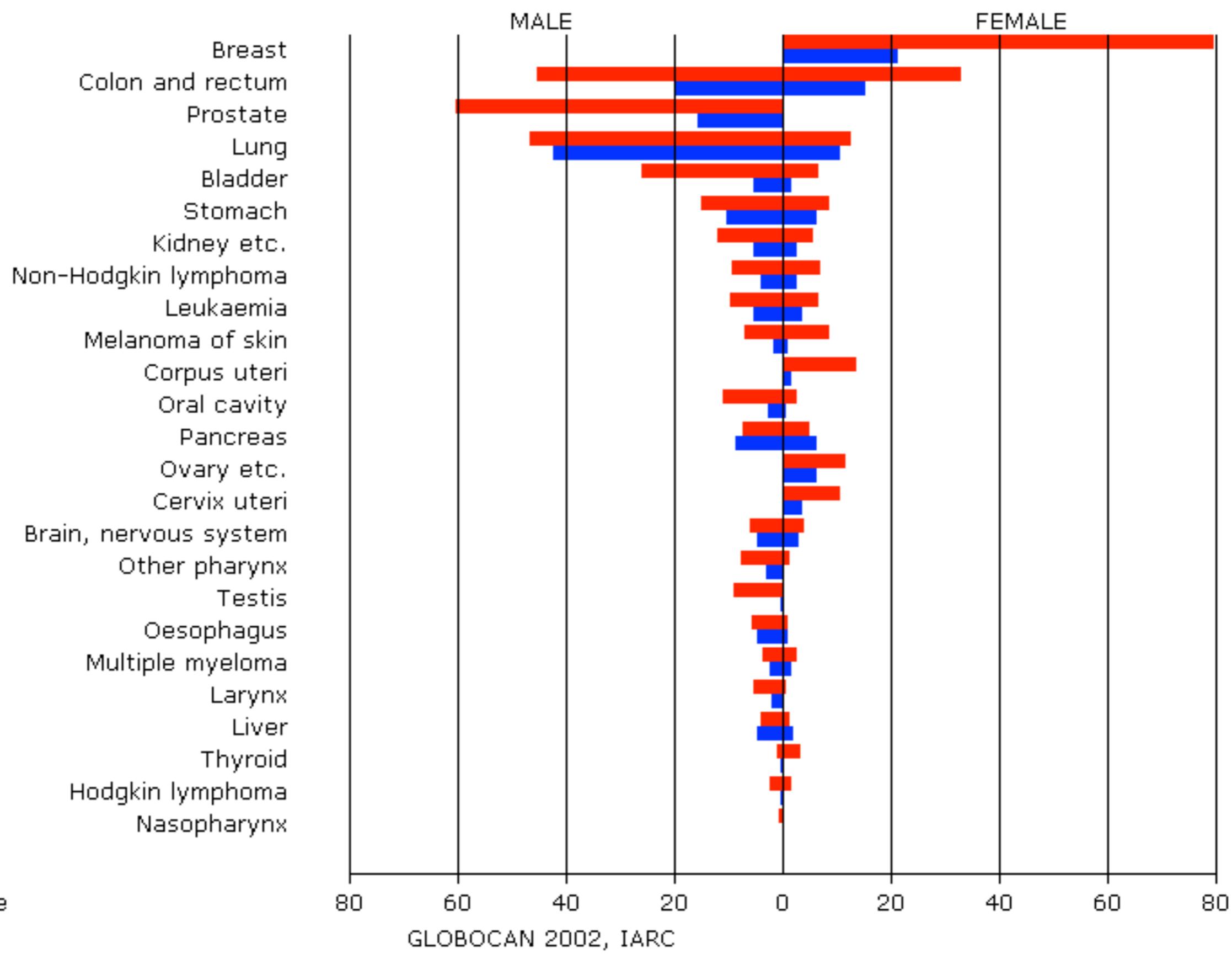
Dr. med. Wullstein-Winkler  
Dr. med. Lutz Brinkmann  
Dr. med. Michael Emter

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

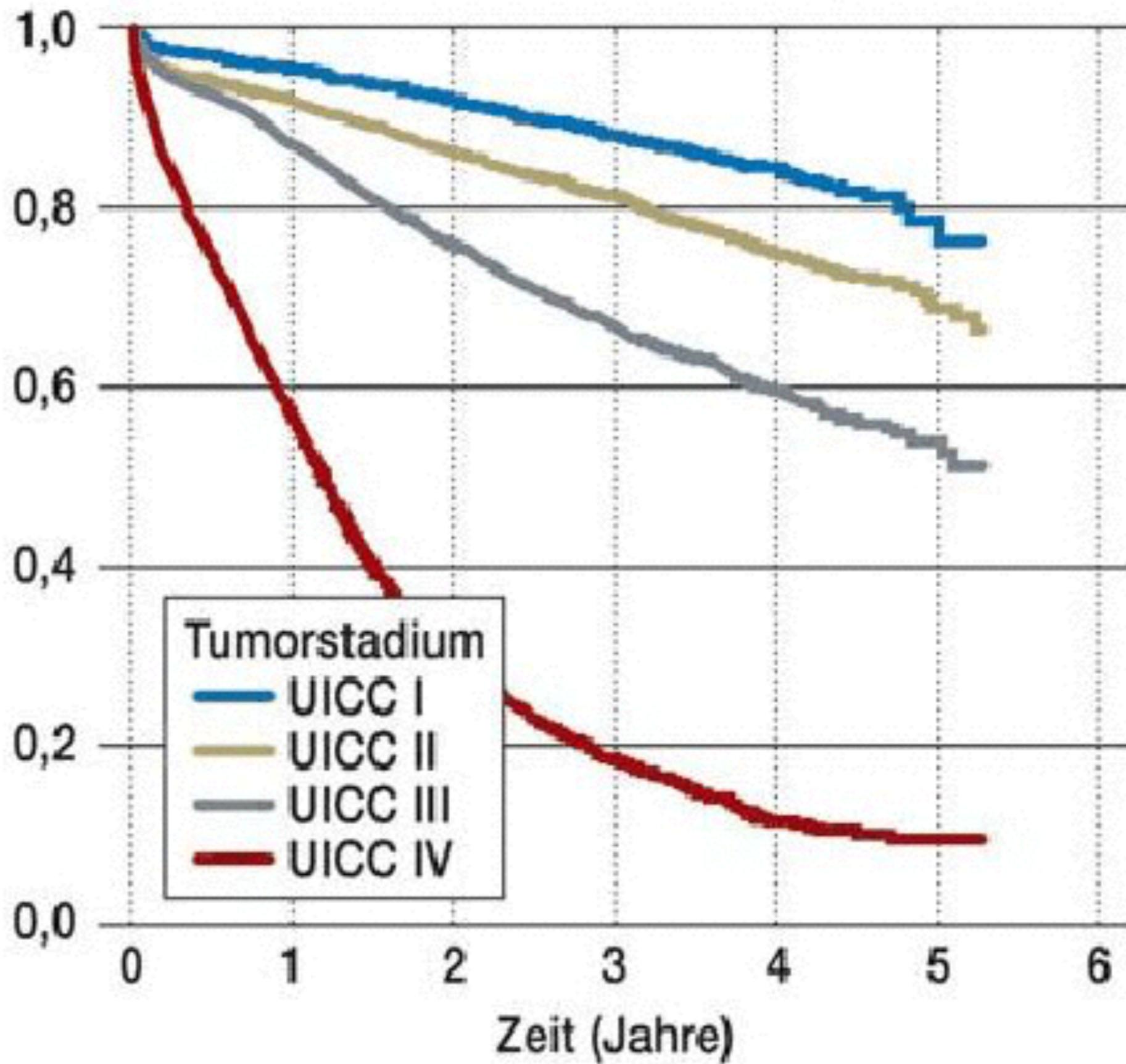
# Ambulante Therapieangebote

- 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, Kontinenzert
- **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

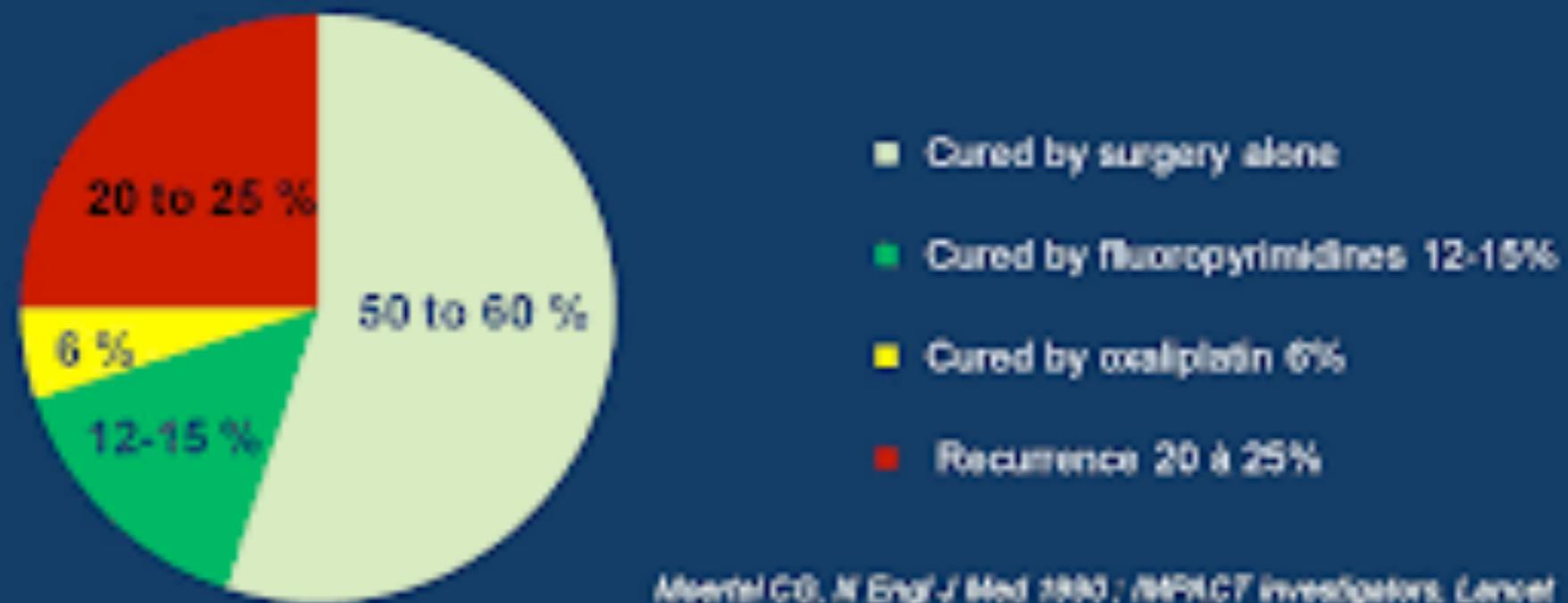
- **Stadium II „low risk“ „kann“** eine Adjuvanz mit 5-Fu (i.A. mit Capezitabine) angeboten werden

# 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; Maller 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**

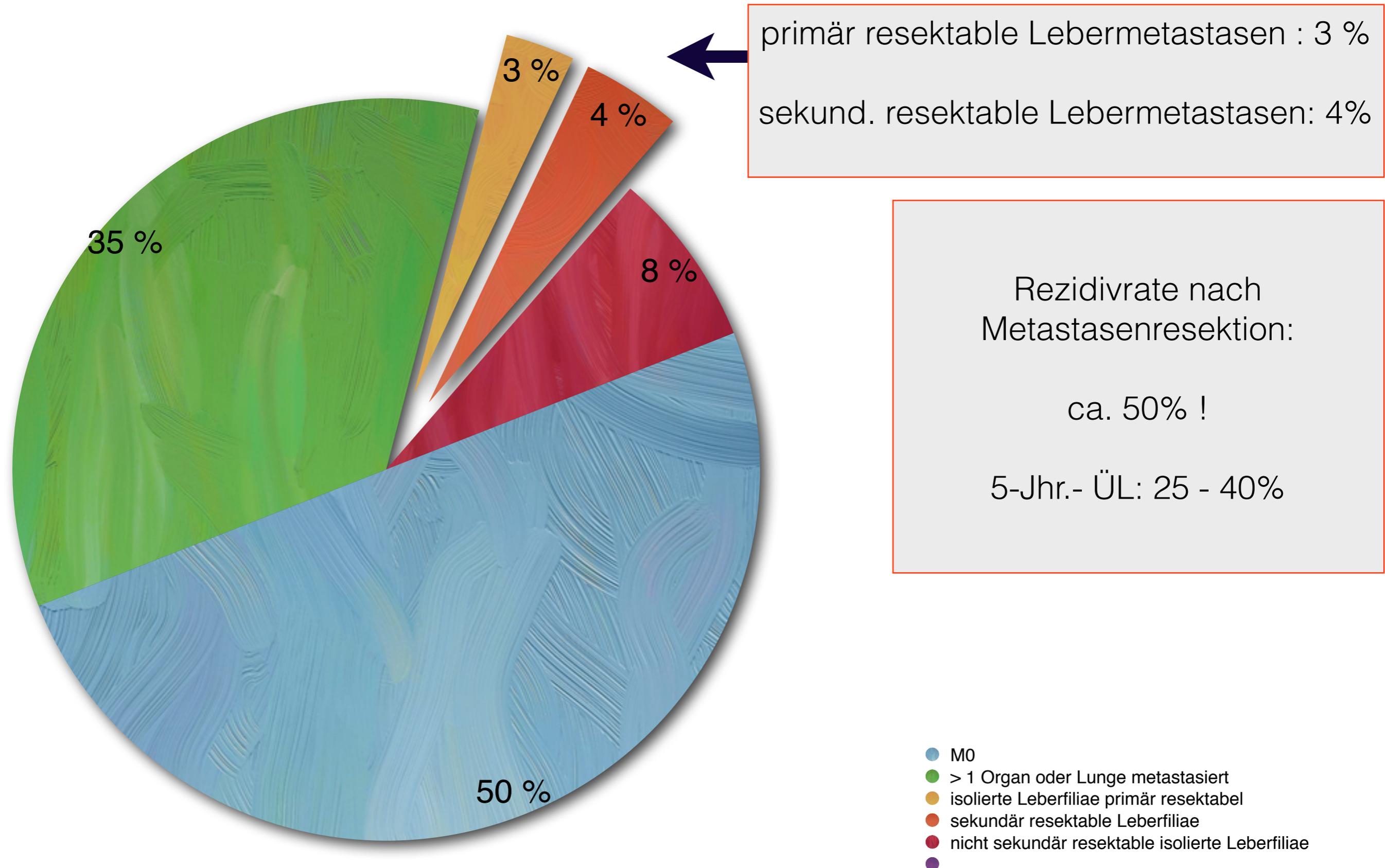
**Oxaliplatin adjuvant: junge Patienten mit hohem Rezidivrisiko (keine Regression, pN1-2) Vorteil DFS**

# 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

R1/2

Adjuvante Chemotherapie  
(FOLFOX 6 Monate)

Additive palliative  
Chemotherapie

nur potentiell R0-resektabel o.

Neoadjuvante Chemotherapie-möglichst  
effektive Kombination

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

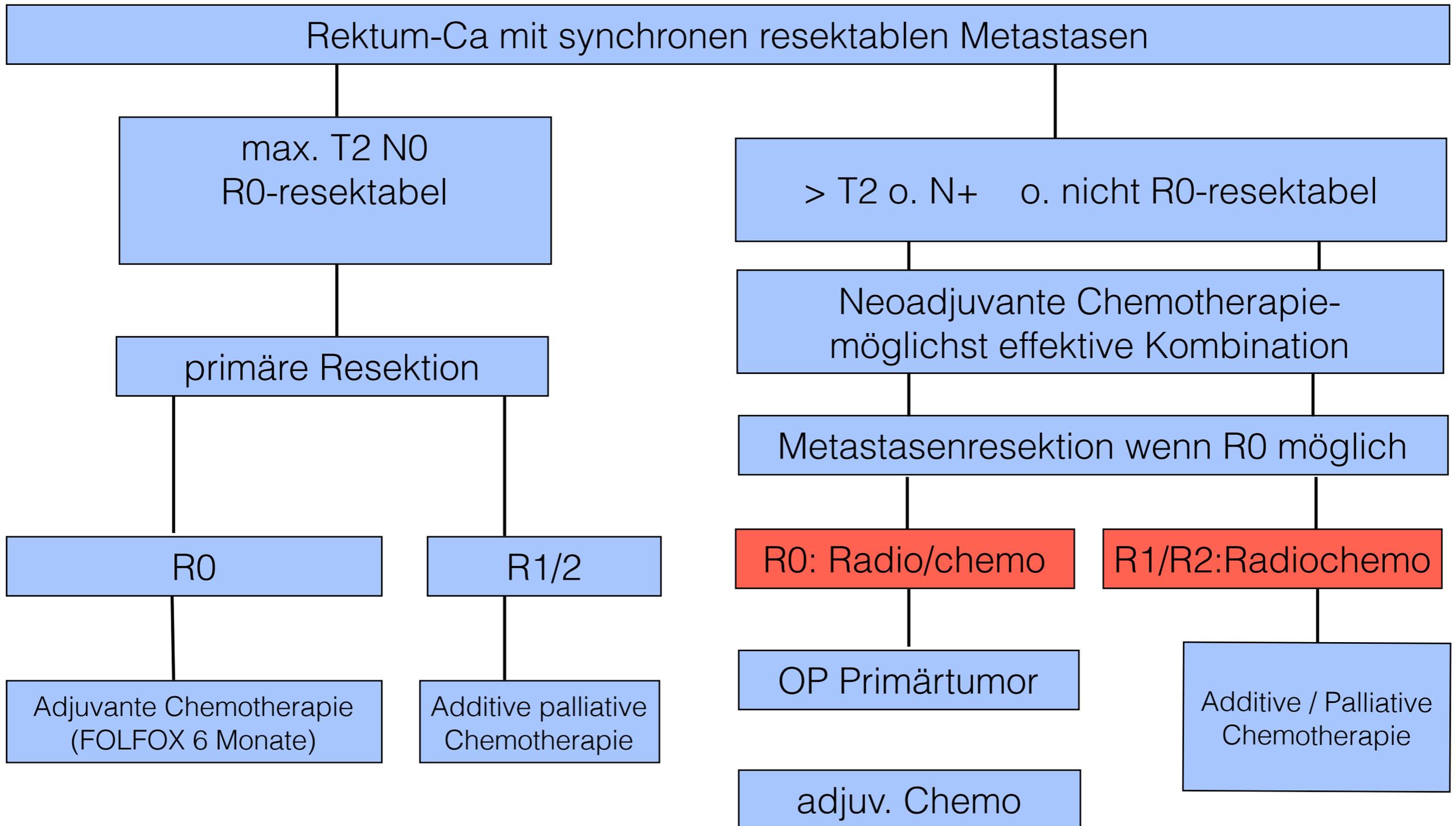
R0

R1/R2

Adjuvante Chemotherapie  
wie präop.  
für 3 Monate o.  
Beobachtung

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

# Oxaliplatin

## Wirkung-Dosislimitation

- Bindung an guaninhaltige Nukleotide
- Dysästhesien, Parästhesien  
persistierende PNP 10-15%, ab 800mg / m<sup>2</sup> 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-HT<sub>3</sub>-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 hohe 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 <sup>12</sup> [657]	244	FOLFIRI vs. FOLFOXIRI	34 vs. 60 (p < 0,0001)	6 vs. 15 (p = 0,033)	–	Ib
Van Cutsem 2007 (CRYSTAL) <sup>13</sup>	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 <sup>14</sup>	701	Oxa +FU/FS (chron)	pCR: 6,3	13,5	5-Jhr.-ÜL: 35%	IIb
Giacchetti 2006 <sup>15</sup>	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 <sup>15</sup>	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 <sup>15</sup> [661]	283	FOLFOXIRI vs. FOLFIRI	43 vs. 33,6 (p = 0,168)	8,8 vs. 3,4	–	IV
Saltz 2008 <sup>15</sup> [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

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

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

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

<sup>15</sup> Resektionsraten als Ergebnis exploratorischer Subgruppenanalysen.

FOLFOXIRI (Falcone 2007)

Arm A

5-FU 400 mg m<sup>-2</sup>  
Bolus

d<sub>1</sub>

CPT-11 180 mg m<sup>-2</sup>  
30 min

LV 200 mg m<sup>-2</sup>  
2 h

5-FU 600 mg m<sup>-2</sup>  
22 h

d<sub>2</sub>

LV 200 mg m<sup>-2</sup>  
2 h

5-FU 600 mg m<sup>-2</sup>  
22 h

Arm B

d<sub>1</sub>

CPT-11 150 mg m<sup>-2</sup>  
30 min

d<sub>2</sub>

LOHP 65 mg m<sup>-2</sup>  
2 h

LV 200 mg m<sup>-2</sup>  
2 h

5-FU 600 mg m<sup>-2</sup>  
22 h

d<sub>3</sub>

LV 200 mg m<sup>-2</sup>  
2 h

5-FU 600 mg m<sup>-2</sup>  
22 h

5-FU 400 mg m<sup>-2</sup>

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 KRRK mit MSI-H: Immunonkologische Therapie

**Stadium IV: OPTION Checkpoint-Inhibitoren**

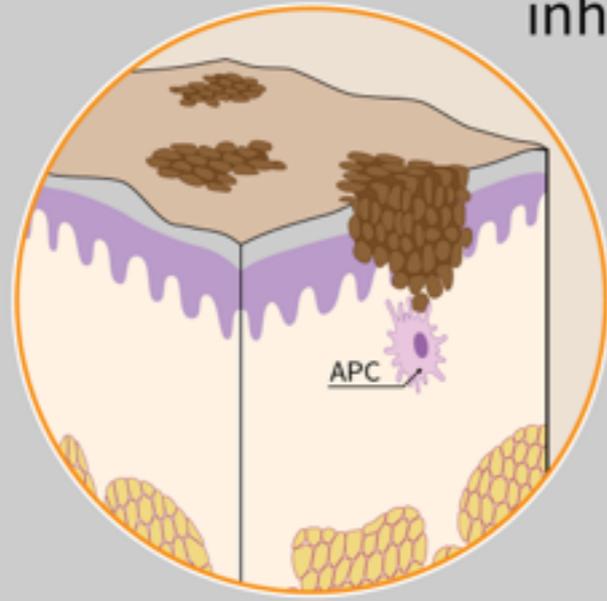
**2015: MSI-H gutes Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren, zB Pembrolizumab (MSI-H PFS 78% vs. MSS PFS 11% nach 20w)**

**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**

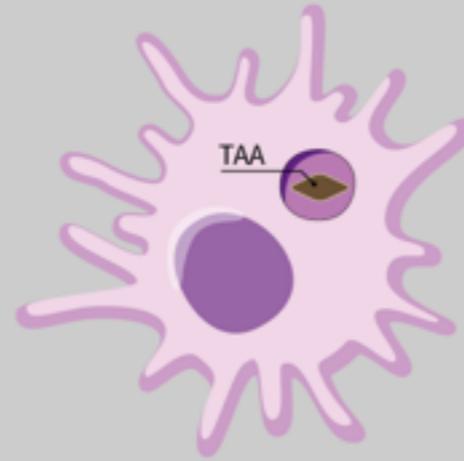
**MSI-Bestimmung vor Therapiebeginn**

**Rechtzeitige Antragstellung zur Kostenübernahme !**

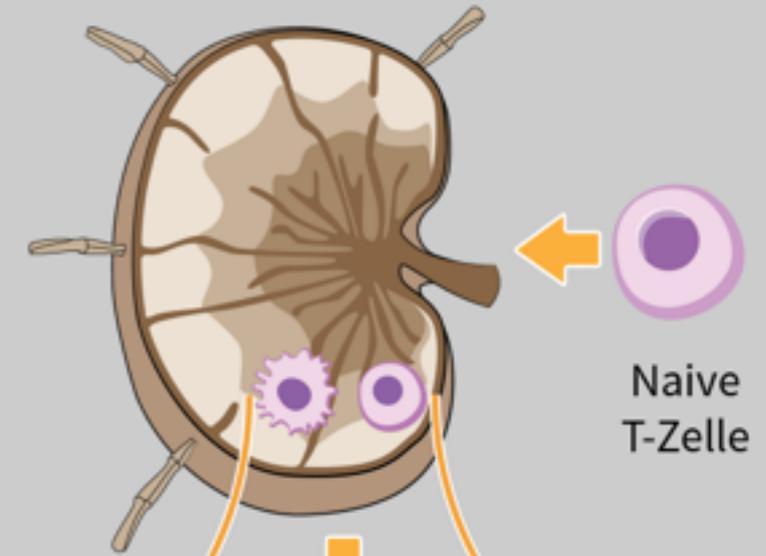
# Krebstherapie durch Blockade von inhibierenden Immunregulatoren (CTLA4, PD1)



APC im Tumorgewebe  
(z.B. Melanom)

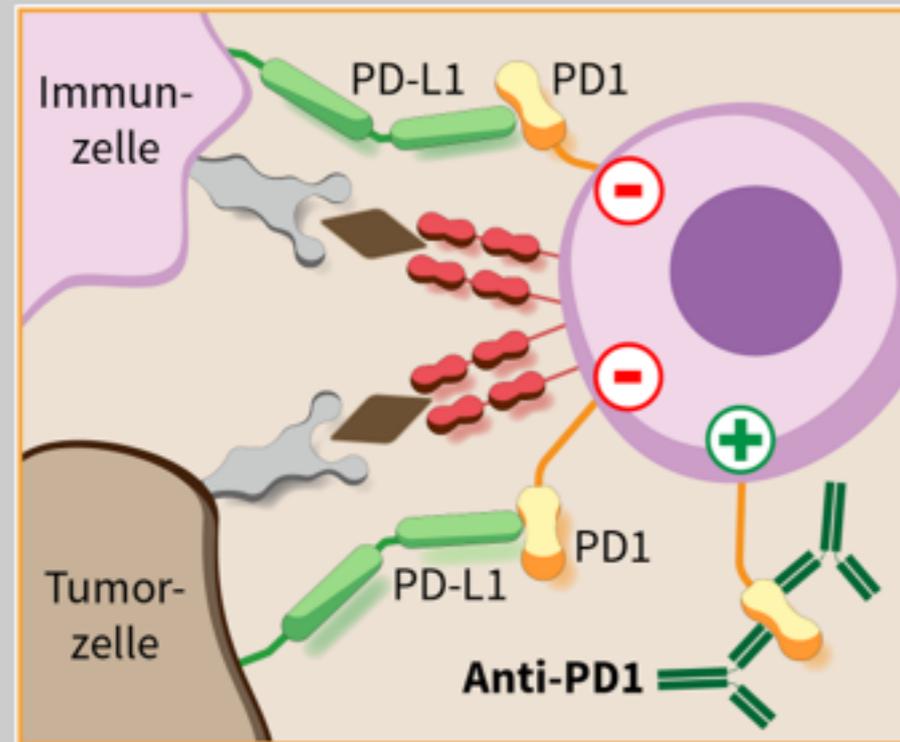


APC mit TAA wandert  
zum Lymphknoten

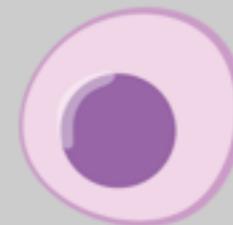


Naive  
T-Zelle

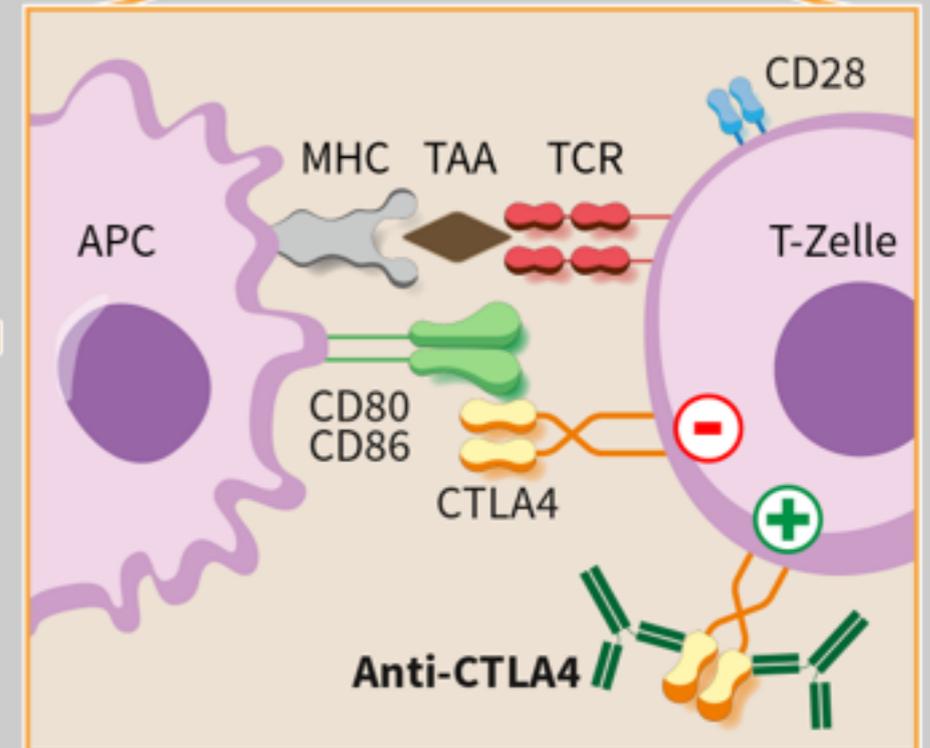
im Lymphknoten



Tumor-Mikroumgebung



T-Zelle wandert in  
Tumorgewebe



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**

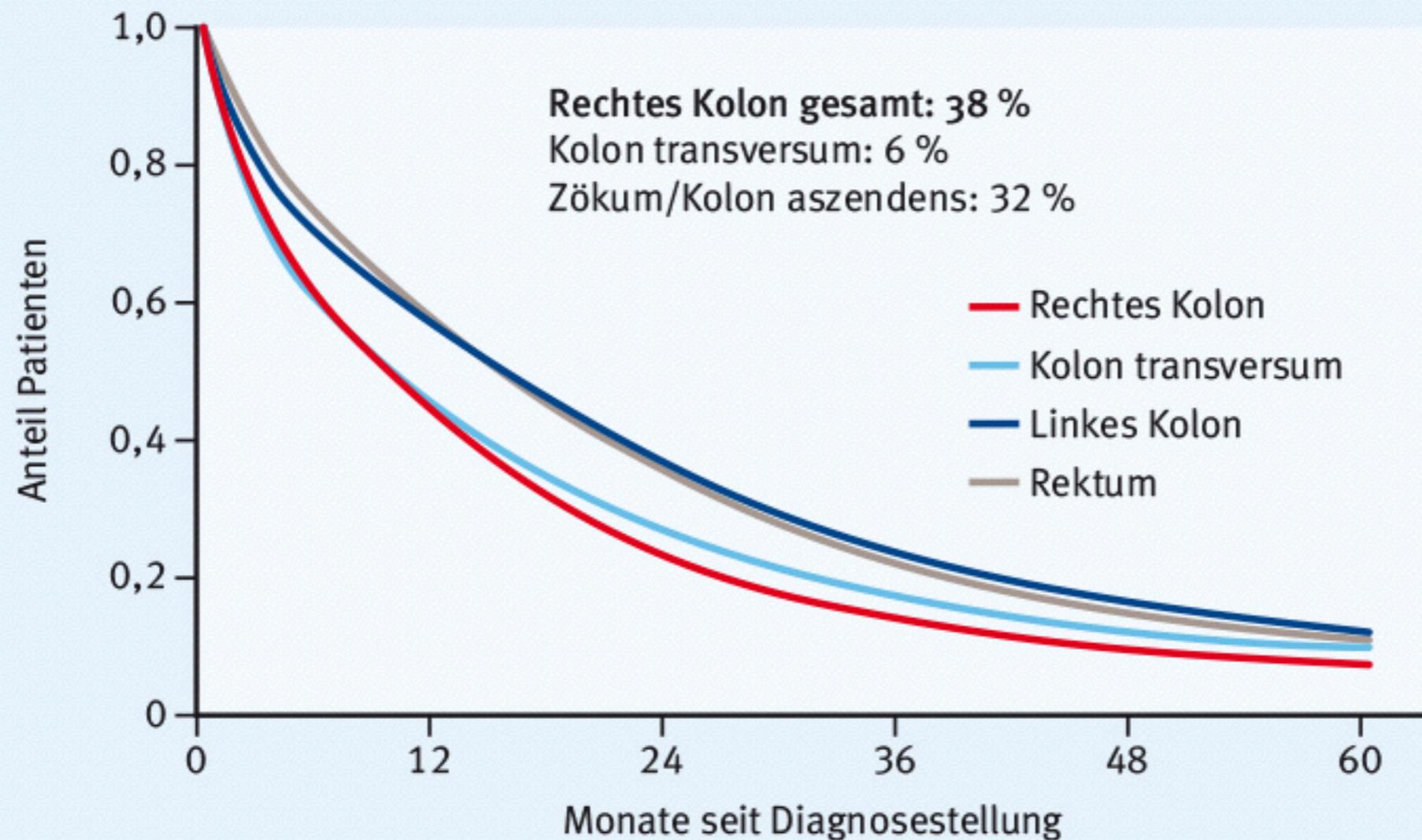
**Häufiger MSI-H**

**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

