

Internistische Onkologie/Kolorektales Karzinom

Intensivkurs Innere Medizin 2022

Hana Algül, Comprehensive Cancer Center München, Technische Universität München

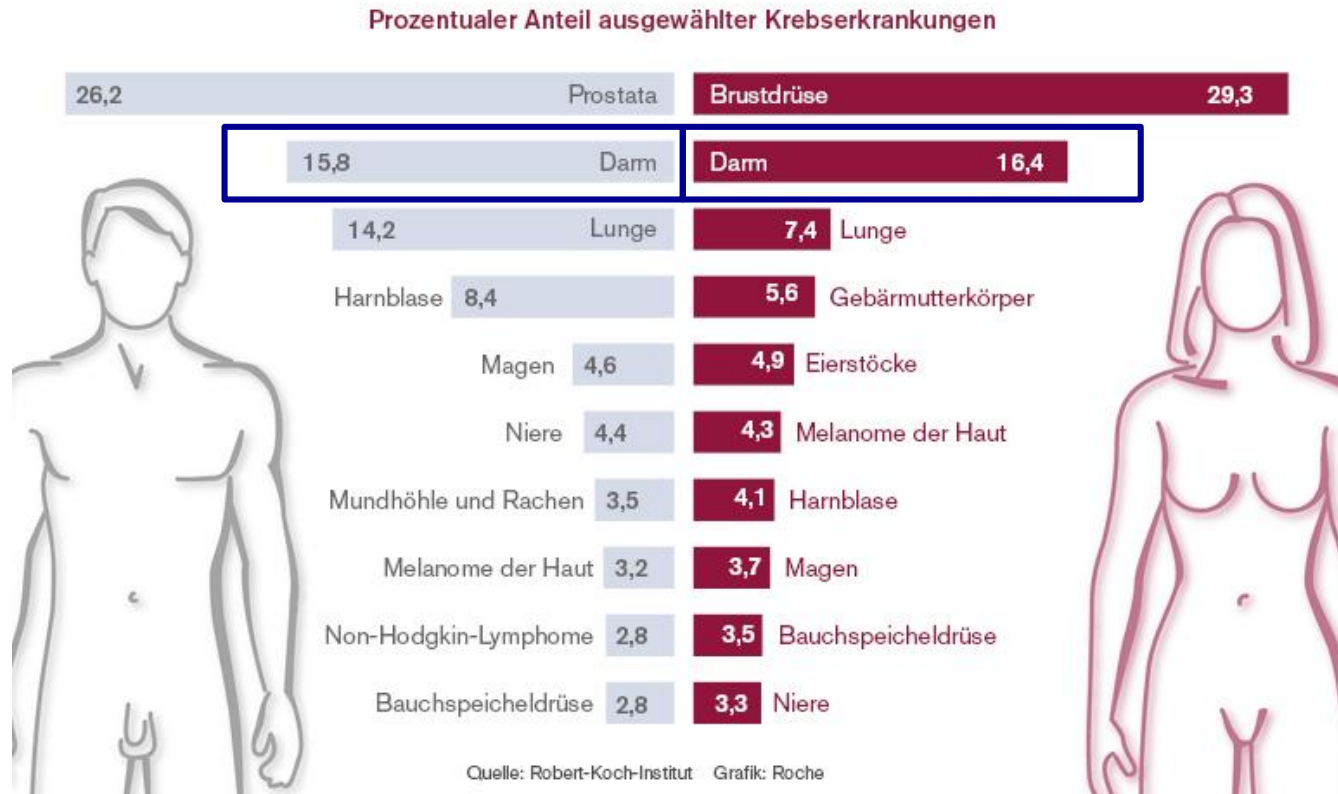
Internistische Onkologie/Kolorektales Karzinom

Präventionsmöglichkeiten

- Primärprävention
 - Allgemeinmedizinische Maßnahmen
- Sekundärprävention
 - Vorsorge – Früherkennung
 - Onkologische Therapie
 - Chemotherapie: Nebenwirkungen, Interaktionen
 - Biologics: -nibs & -mabs (z.B. Cetuximab & Regorafenib)
- Tertiärprävention
 - Nachsorge

Kolorektales Karzinom

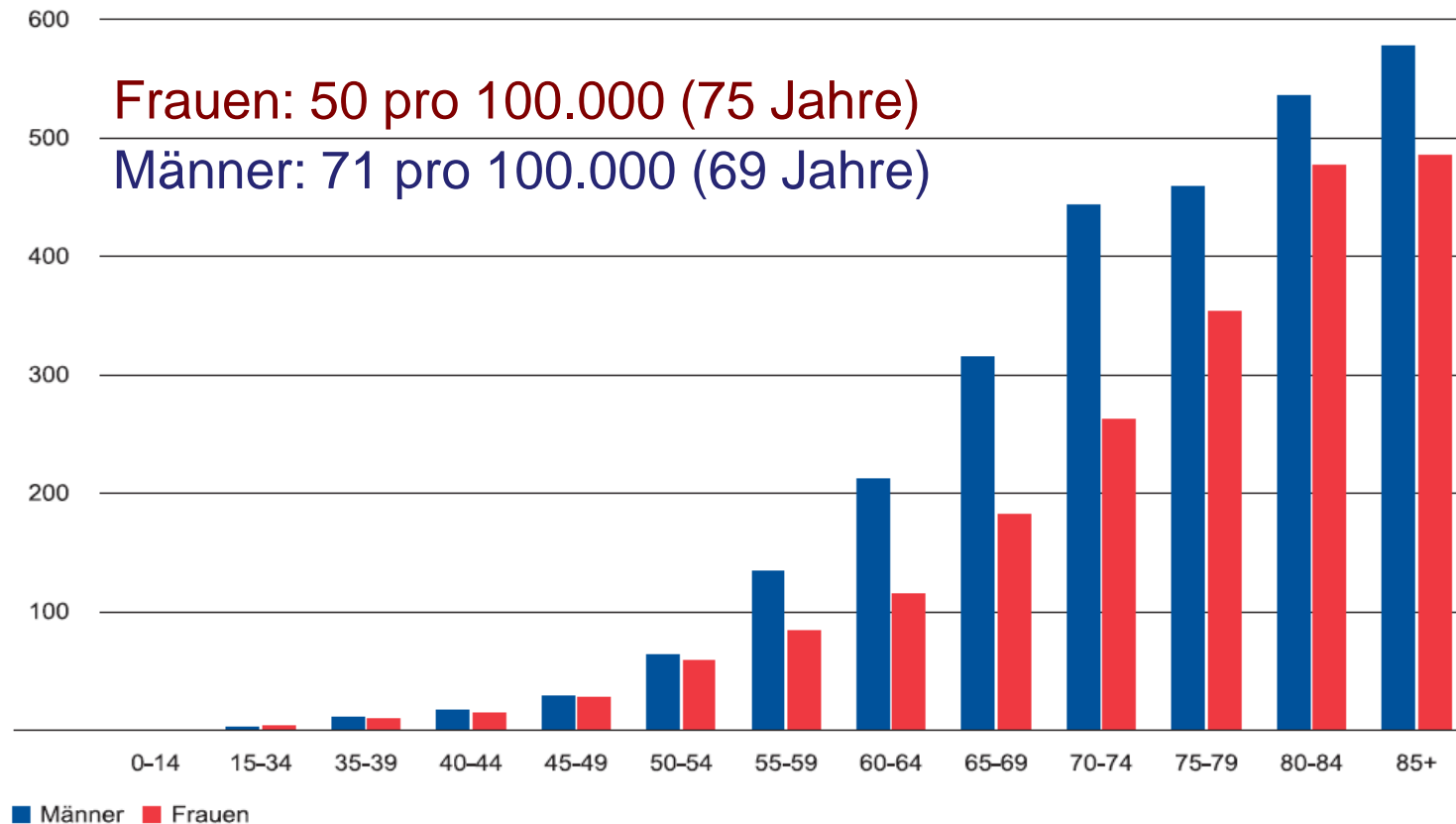
Epidemiologie: Kolorektales Karzinom (KRK)



Etwa 61.000 Neuerkrankungen im Jahr 2016

Kolorektales Karzinom

Epidemiologie: Kolorektales Karzinom (KRK)



Kolorektales Karzinom

Präventionsmöglichkeiten

- **Primärprävention**
 - Allgemeinmedizinische Maßnahmen
- **Sekundärprävention**
 - Vorsorge – Früherkennung
 - Onkologische Therapie
 - Chemotherapie: Nebenwirkungen, Interaktionen
 - Biologics: -nibs & -mabs (z.B. Sorafenib & Cetuximab)
- **Tertiärprävention**
 - Nachsorge

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Vorsorgeuntersuchungen

- Vorsorgeuntersuchungen
 - Stuhltestverfahren
 - Endoskopie
 - (Radiologie)

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Vorsorgeuntersuchungen

- FOBT = fecal occult blood test
 - Guaiac-Reaktion (Cave: Vitamin C, Eisen!)
 - Gesetzlichen Krankenkassen bieten für Versicherte ab dem 50. Lebensjahr jährlich FOBT kostenlos an
- FOBT jährlich senkt Sterblichkeit an KRK
 - Mortalitätssenkung um 23% (15–33%)
- Beim ersten positivem FOBT muss koloskopiert werden !
- Neue Stuhltests
 - Immunologische Tests (Albumin, Calprotectin, M2-PK etc.)
 - Molekulares Screening (APC, Ras etc.)

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Vorsorgeuntersuchungen

- Multitarget Stool DNA Test (mutKRAS, methyl-NDRG4/BMP3, β -actin, hemoglobin)

Table 3. Extrapolation of Findings to an Expanded Population of 10,000 Persons at Average Risk for Colorectal Cancer Undergoing Screening with Colonoscopy, Multitarget Stool DNA Test, and FIT.*

Colonoscopy Finding	Persons with Finding	Multitarget DNA Test		FIT	
		Positive Results (N= 1611)	Negative Results (N= 8389)	Positive Results (N= 696)	Negative Results (N= 9304)
	<i>no.</i>	<i>no. (%)</i>			
Colorectal cancer	65	60 (3.7)	5 (0.06)	48 (6.9)	17 (0.18)
Advanced precancerous lesions	758	321 (19.9)	437 (5.2)	180 (25.9)	578 (6.2)
Nonadvanced adenomas	2896	498 (30.9)	2398 (28.6)	220 (31.6)	2676 (28.8)
Negative results: no colorectal cancer, advanced precancerous lesions, or nonadvanced adenomas	6281	732 (45.4)	5549 (66.1)	248 (35.6)	6033 (64.8)

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Vorsorgeuntersuchungen

- Multitarget Stool DNA Test (mutKRAS, methyl-NDRG4/BMP3, β -actin, hemoglobin)

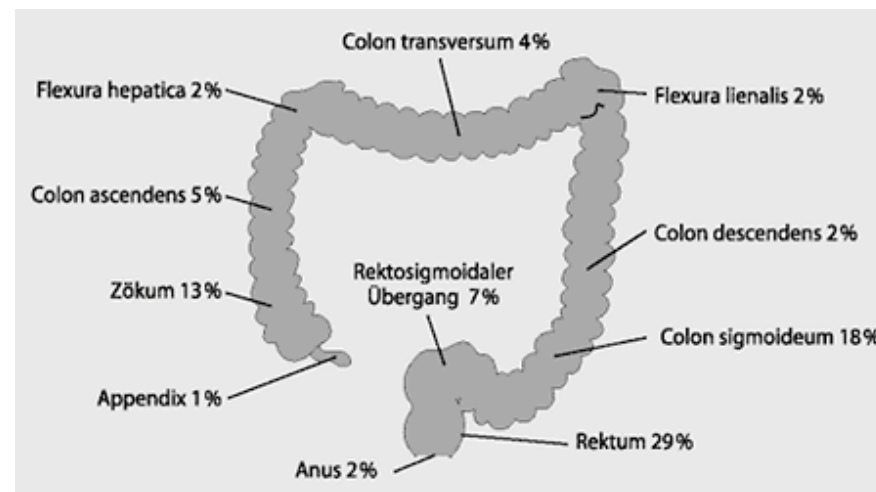
	Adenoma detection		OR	P value
	Yes (n = 1895)	No (n = 921)	(95% CI)	
Male (%)	1212 (64)	446 (48)	1.62 (1.35–1.93)	<0.001
FIT: gFOBT (%)	1575 (83): 320 (17)	592 (64): 329 (36)	2.61 (2.13–3.21)	<0.001
	Advanced adenoma and/or colorectal cancer detection		OR	P value
	Yes (n = 958)	No (n = 1858)	(95% CI)	
Male (%)	659 (69)	999 (54)	1.69 (1.39–2.04)	<0.001
FIT: gFOBT (%)	811 (85): 147 (15)	1356 (73): 502 (27)	2.04 (1.60–2.59)	<0.001

Der Gemeinsame Bundesausschusses (G-BA) hat daher nun festgelegt: Quantitative immunologische Tests (iFOBT) werden den derzeit verwendeten Guajak-basierten Test (gFOBT) ablösen.

Kolorektales Karzinom

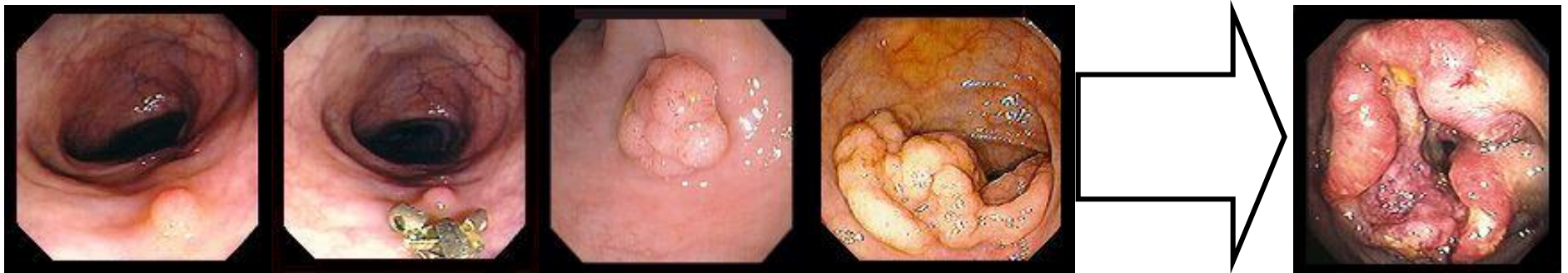
Sekundärprävention – Vorsorgeuntersuchungen

- **Komplette Koloskopie**
 - diagnostisch und therapeutisch
 - höchste Sensitivität und Spezifität
 - Ab dem 55. Lebensjahr
 - Senkung der KRK-Inzidenz um 66–90%
 - Wiederholung alle (5–)10 Jahre



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Vorsorgeuntersuchungen



Bis 10 Jahre

Kolorektales Karzinom

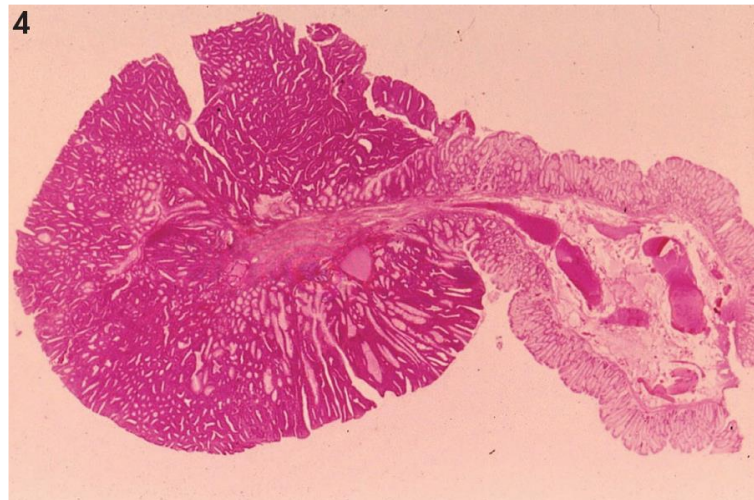
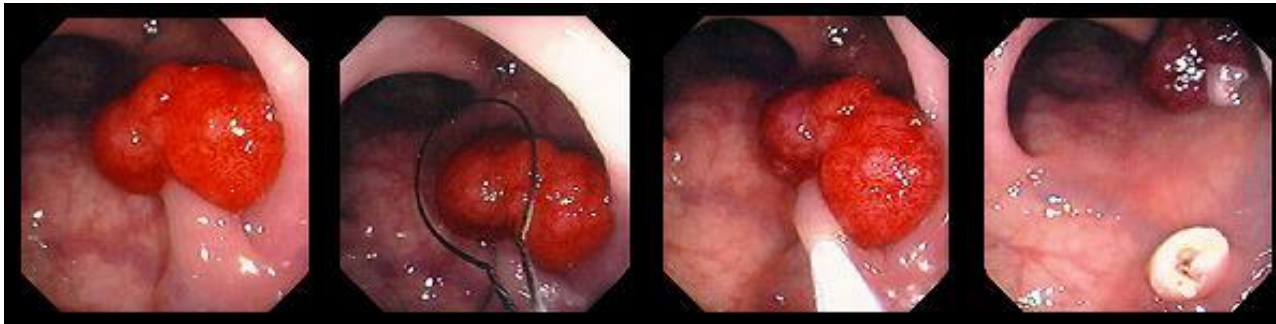
Sekundärprävention – Vorsorgeuntersuchungen

- MR- oder CT-Kolonographie
 - fehlende Standards, widersprüchliche Daten
 - Vorbereitung wie für Koloskopie
 - schlechte Sensitivität für kleine Polypen <10 mm
 - flache Polypen werden nicht erfasst
- **außerhalb von Studien nicht empfohlen**



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Polypenmanagement



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Polypenmanagement

- Durchschnittsentartungsrisiko für alle Polypen liegt bei 5%
 - Größe
 - <10 mm: 0,4%
 - >40 mm: 68%
- Histologischer Typ
 - tubulär: 4%
 - tubulovillös: 18%
 - villös: 46%
 - serratiert: 10%?



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Polypenmanagement – Nachsorge

- Nach Abtragung von Adenomen
 - 1. Kontrolle nach 3 Jahren
 - weitere Kontrollen alle 5 Jahre
- Karzinom im Adenom (maligner Polyp)
 - **niedriges Risiko**
 - pT1 und G1/2 und L0 und R0
 - Kontrollendoskopie nach ½, 2 und 5 Jahren
 - **hohes Risiko**
 - G3/4 oder L1 oder nicht sicher R0
 - LK-Metastasierung bis 36%
 - radikale Resektion

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Polypenmanagement – Fakten

- Teilnehmeraten (bei 55–79-jährigen)
 - 3% Frauen bzw. 2,2% Männer
- 5100 x Darmkrebs entdeckt
 - 0,8% aller Teilnehmer
- > 100.000 Präkanzerosen entdeckt
- Komplikationsrate 4,1/1000
 - Blutung 2,5/1000
 - Kardiopulmonal 1,4/1000
 - Perforation 0,2/1000
 - Zwei Todesfälle überhaupt

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Polypenmanagement – Fakten

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death

Michael Bretthauer, M.D., Ph.D., Magnus Løberg, M.D., Ph.D., Paulina Wieszczy, Ph.D., Mette Kalager, M.D., Ph.D., Louise Emilsson, M.D., Ph.D., Kjetil Garborg, M.D., Ph.D., Maciej Rupinski, M.D., Ph.D., Evelien Dekker, M.D., Ph.D., Manon Spaander, M.D., Ph.D., Marek Bugajski, M.D., Ph.D., Øyvind Holme, M.D., Ph.D., Ann G. Zauber, Ph.D., *et al.*, for the NordICC Study Group*

Table 2. Primary and Secondary End Points.

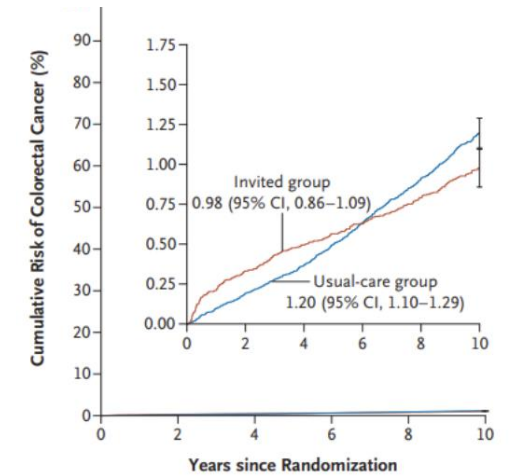
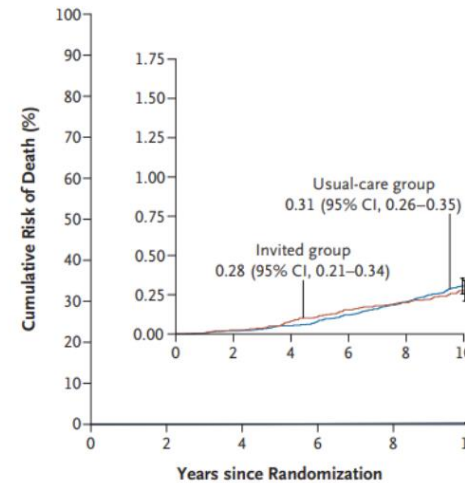
End Point	Invited Group		Usual-Care Group		Risk Difference (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)
	Participants		Participants			
	number	10-Yr Risk (95% CI) percent	number	10-Yr Risk (95% CI) percent		
Colorectal cancer	259	0.98 (0.86 to 1.09)	622	1.20 (1.10 to 1.29)	-0.22 (-0.37 to -0.07)	0.82 (0.70 to 0.93)
Death						
From colorectal cancer	72	0.28 (0.21 to 0.34)	157	0.31 (0.26 to 0.35)	-0.03 (-0.11 to 0.05)	0.90 (0.64 to 1.16)
From any cause	3036	11.03 (10.66 to 11.40)	6079	11.04 (10.78 to 11.30)	-0.01 (-0.47 to 0.44)	0.99 (0.96 to 1.04)

Cave:

ADR Schweden 14 %

ADR Norwegen 27 %

Durchschnitt 30 %



No. at Risk

	0	2	4	6	8	10
Invited group	28,220	27,768	27,224	26,591	25,273	18,856
Usual-care group	56,365	55,469	54,362	53,086	50,356	37,604

	0	2	4	6	8	10
Invited group	28,220	27,684	27,111	26,461	24,000	18,748
Usual-care group	56,365	55,375	54,192	52,819	47,769	37,313

Inzidenz KRK 31% ↓

Inzidenz KRK-ass. Sterblichkeit 50% ↓

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Polypenmanagement – Fakten

Trends of colorectal cancer incidence according to age, anatomic site, and histological subgroup in Bavaria: A registry-based study

Sven Voigtländer^{1*}, Amir Hakimhashemi^{1†}, Nina Grundmann¹, Franziska Rees^{1†}, Martin Meyer¹, Hana Algül² and Jacqueline Müller-Nordhorn¹

TABLE 2 Three-year average annual age-standardized incidence rates for colorectal cancer cases in 2005–2007 and 2017–2019 by anatomic site, histological subgroup, and age in Bavaria.

	ASIR per 100,000 persons			
	2005–2007	2017–2019	Absolute change	Relative change (in %)
Colorectal				
Adenocarcinomas				
20–29 years	0.78	0.90	0.12	+15%
30–39 years	3.79	4.51	0.72	+19%
40–49 years	16.50	16.09	-0.41	-2%
50 years and above	132.55	105.95	-26.60	-20%*

Inzidenz KRK ≈20% ↓

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen

- Familiär erhöhtes Risiko
- Anlageträger für ein hereditäres KRK
 - HNPCC (Hereditäres nicht-polypöses KRK)
 - FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis)
- Chronisch entzündliche Darmkrankheiten
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen – Familiär erhöhtes Risiko

- Immer ab dem 55. Lebensjahr Koloskopie
- Bei positiver Familienanamnese
 - **In der Regel 10 Jahre vor dem Zeitpunkt der ED bei Familienangehörigen**

Kolorektales Karzinom

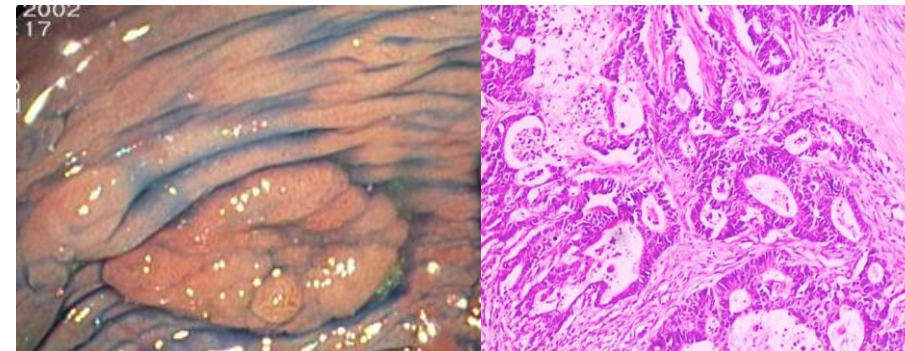
Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen

- Familiär erhöhtes Risiko
- Anlageträger für ein hereditäres KRK
 - HNPCC (Hereditäres nicht-polypöses KRK)
 - FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis)
- Chronisch entzündliche Darmkrankheiten
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen – HNPCC

- HNPCC ist die häufigste erbliche Form des KRK
- Autosomal dominant
- Lynch-Syndrom I: nur KRK
- Lynch-Syndrom II: KRK und extrakolische Manifestation
- Häufig im proximalen Kolon
- Häufig nicht erhabene Tumoren
- Geringgradig differenzierte muzinöse KRK



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen – HNPCC – Konsequenzen

- Defektes DNA-Reparaturenzym
 - Mutationen in Mismatch-Repair-Genen
- MSI in 80–90% bei erfüllten Amsterdam-Kriterien
- KRK-Lebenszeitrisiko 60–80% bei Mutation
 - Endometrium-Ca.-Risiko 40–60%
- KRK im (Mittel) 44. LJ.
 - Endometrium-Ca. im (median) 47. LJ.

**Jährliche Koloskopie/(Gastroskopie) ab 25. Lebensjahr und
gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen
ab 35. Lebensjahr**

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen

- Familiär erhöhtes Risiko
- **Anlageträger für ein hereditäres KRK**
 - HNPPC (Hereditäres nicht-polypöses KRK)
 - **FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis)**
- Chronisch entzündliche Darmkrankheiten
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen – FAP

- Autosomal dominant
- >100 kolorektale Adenome
- Polypenbildung ab 2. Lebensdekade
- Extrakolische Manifestationen
 - Duodenaladenome (Präkanzerose) 75%
 - Gardner- bzw. Turcot-Syndrom
 - CHRPE



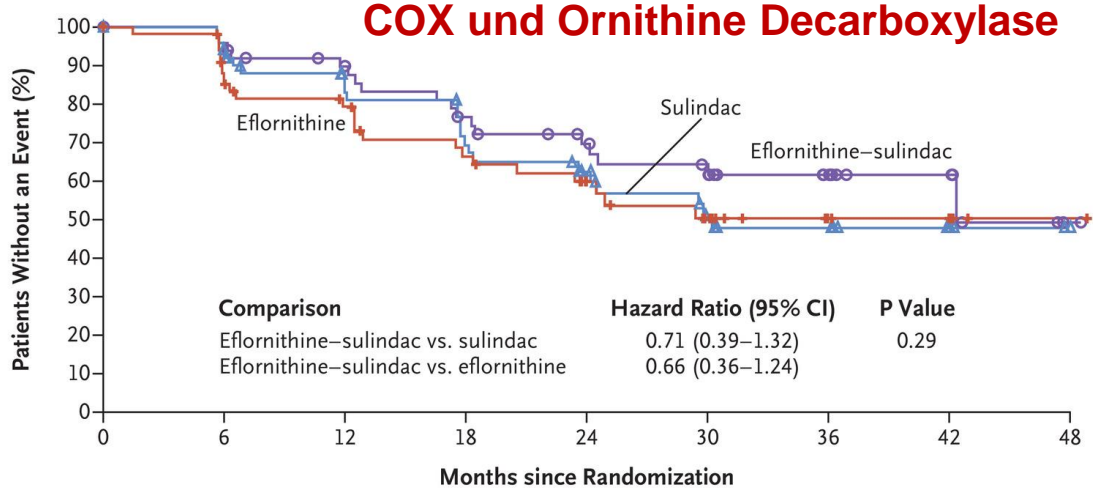
Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen – FAP

- Autosomal dominant
- >100 kolorektale Adenome
- Polypenbildung ab 2. Lebensdekade



COX und Ornithine Decarboxylase



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Eflornithine-sulindac	56	48	41	34	28	23	15	8	1
Sulindac	58	47	37	30	24	16	12	6	1
Eflornithine	57	47	39	31	19	13	6	4	1

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen – FAP

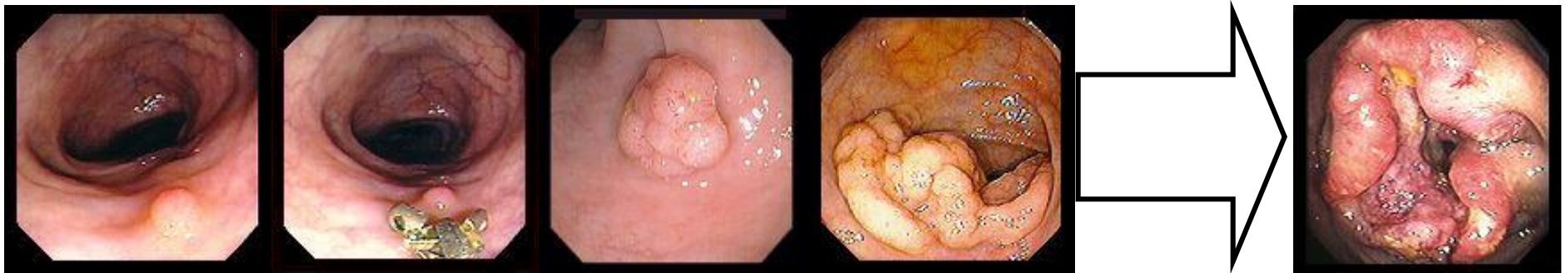
- Karzinomrisiko nahezu 100%
- Screening von Verwandten eines FAP-Patienten
 - molekulargenetische Diagnostik (FAP-Mutation)
 - andernfalls jährliche Endoskopie ab 10. LJ.



**Jährliche Koloskopie und
Proktokolektomie vor dem 20. Lebensjahr**

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie



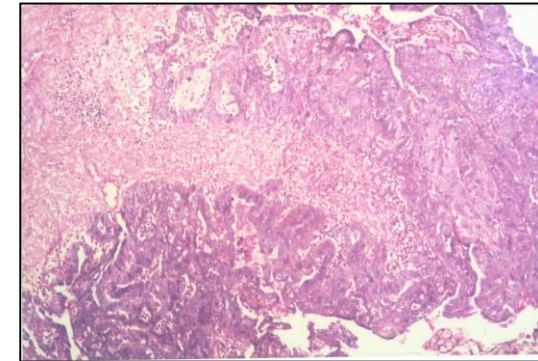
Bis 10 Jahre

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie

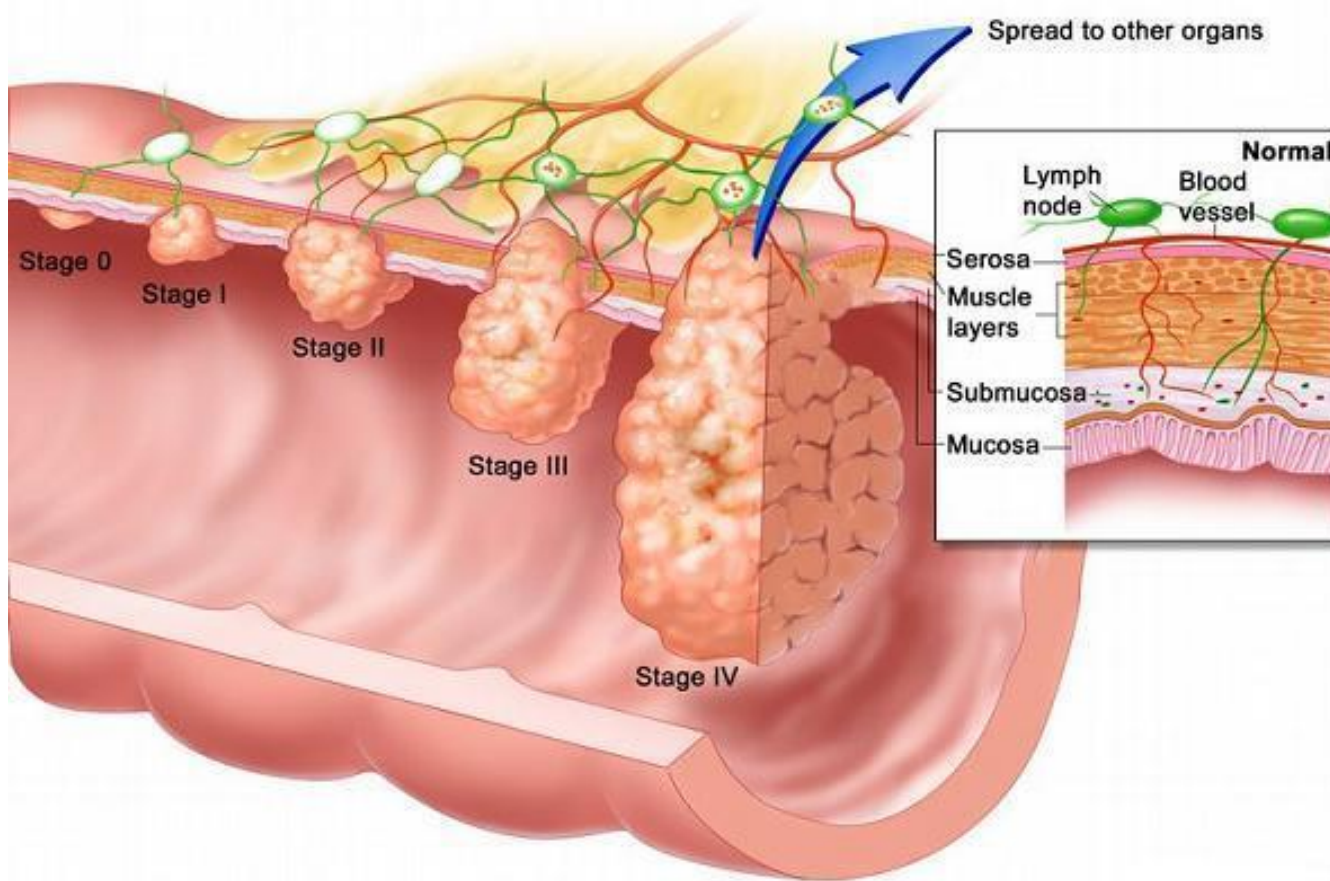
- **Komplette Koloskopie**
 - bei nicht passierbarer Stenose 3 Monate post-OP (kein Kolon-KE)
- **Abdomensonos**
- **Rö-Thorax**
- **Histologie**

- **Spiral-CT Thorax-Abdomen-Becken / MRT**
 - nur bei unklaren / pathologischen Befunden im Sono / Rö-Thorax



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie



UICC-Stadium

I T1/2

II T3/4

III N+

IV M+

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie

- Stadium III („soll“-Empfehlung)
 - Krankheitsfreies Überleben (PFS) (vs. kein Oxaliplatin)
+7,5% nach 5 Jahren, Stadium III, $p=0,005$
 - Gesamtüberleben (OS) (vs. kein Oxaliplatin)
+4,4% nach 6 Jahren, Stadium III, $p=0,029$
 - **Aber nach neuen Daten (IDEA-Studien):**
 - **Niedrig-Risiko (T1-3, N1): 3 Monate CapOX**
 - **Hoch-Risiko (T4, N2): 6 Monate FOLFOX**
- Stadium II mit Risikofaktoren („soll“-Empfehlung)
 - Hochrisikopatienten mit T4, Perforation, Ileus, G3, V1 oder <10 LK untersucht
 - Krankheitsfreies Überleben (PFS) (vs. kein Oxaliplatin)
+7,2% nach 5 Jahren, Stadium II, $p=n.s.$
 - Gesamtüberleben (OS) nicht signifikant
- Stadium II ohne Risikofaktoren („kann“-Empfehlung)
 - Nur 5-FU/Capecitabine
 - allerdings geringer Benefit

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie

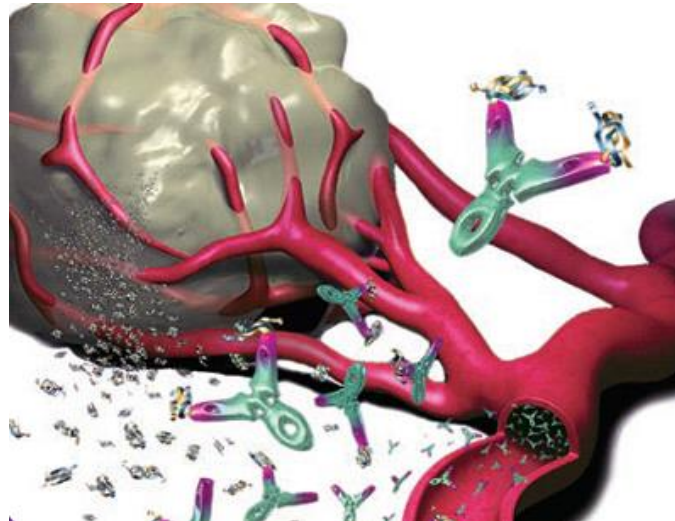
- Stadium IV
 - Palliative Therapie
 - Resektion des Primärtumors nicht mehr Pflicht
 - Anwendung der 3 Zytostatika im Verlauf (Folinsäure/5-FU bzw. Capecitabine, Oxaliplatin, Irinotecan)
 - Biologics kombinieren mit Chemotherapie (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab)
 - Individuelle Therapie unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics

- Stadium IV
 - Palliative Therapie
 - Bevacizumab (Avastin®, anti-VEGF-Ak) oder Aflibercept (Zaltrap®, anti-VEGF Fusionsprotein), Ramucirumab (Cyramza, anti-VEGFR2-Ak)
 - Hypertonie, Proteinurie, Thromboembolie, GI-Perforation



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics

- Stadium IV
 - Palliative Therapie
 - Bevacizumab (Avastin®, anti-VEGF-AK) oder Aflibercept (Zaltrap®, anti-VEGF Fusionsprotein), Ramucirumab (Cyramza, anti-VEGFR2-AK)
 - Hypertonie, Proteinurie, Thromboembolie, GI-Perforation
 - Cetuximab (Erbix®), anti-EGFR-AK) or Panitumumab (Vectibix®, anti-EGFR-AK)
 - Hautreaktion (Prognoseparameter)
 - Mit jeder Chemotherapie kombinierbar
 - akneiformer Ausschlag gut behandelbar



Kolorektales Karzinom

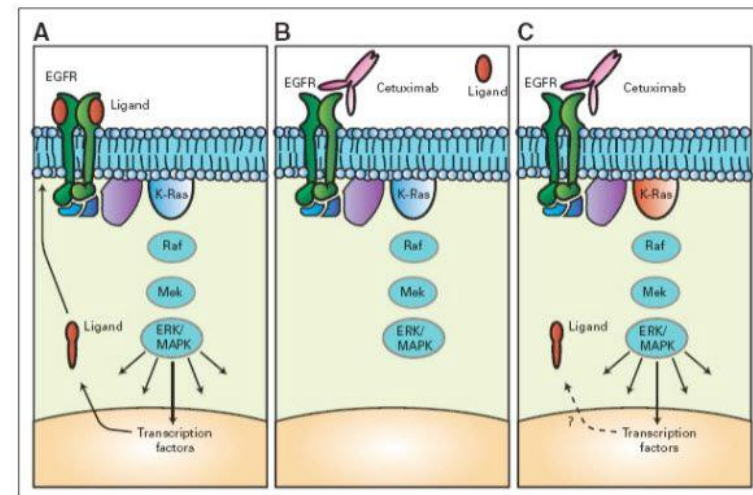
Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics

- Stadium IV
 - Palliative Therapie
 - Bevacizumab (Avastin®, anti-VEGF-AK) oder Aflibercept (Zaltrap®, anti-VEGF Fusionsprotein), Ramucirumab (Cyramza, anti-VEGFR2-AK)
 - Hypertonie, Proteinurie, Thromboembolie, GI-Perforation
 - Cetuximab (Erbix®, anti-EGFR-AK) or Panitumumab (Vectibix®, anti-EGFR-AK)
 - Hautreaktion (Prognoseparameter)
 - Mit jeder Chemotherapie kombinierbar
 - akneiformer Ausschlag gut behandelbar
 - Nur wirksam bei Ras Wildtyp!
 - Mutationen anti-EGFR-AK-Resistenz

Kolorektales Karzinom

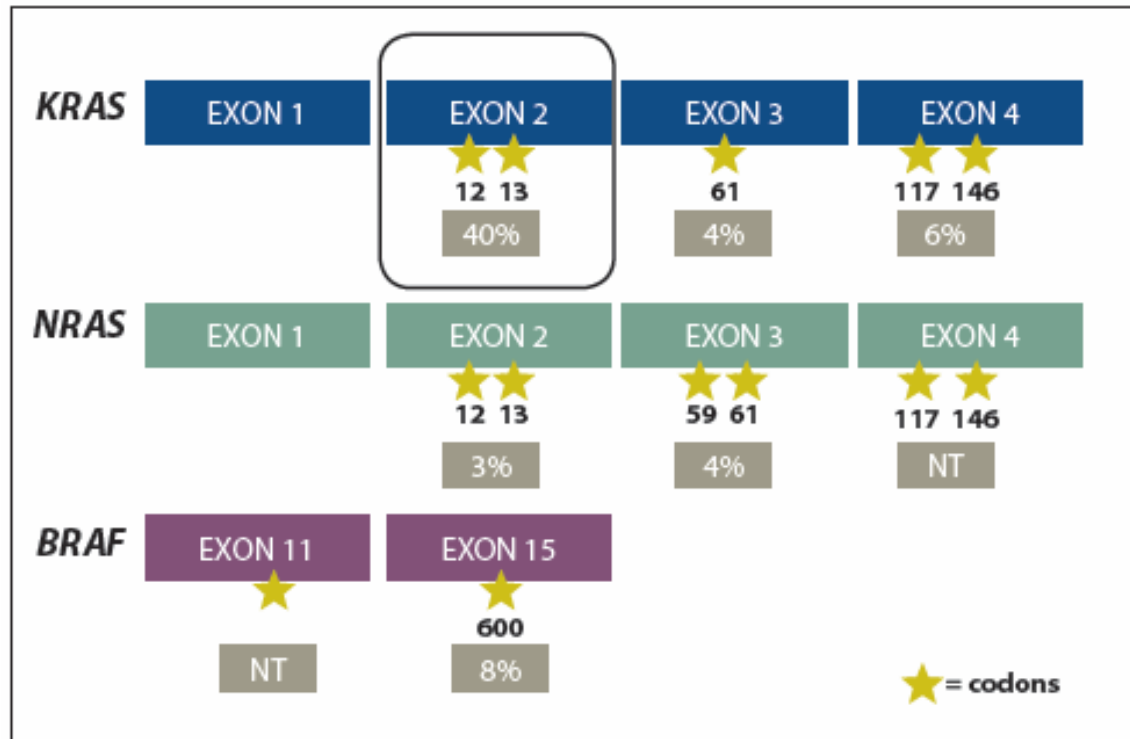
Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics

- Stadium IV
 - Palliative Therapie
 - Bevacizumab (Avastin®, anti-VEGF-AK) oder Aflibercept (Zaltrap®, anti-VEGF Fusionsprotein), Ramucirumab (Cyramza, anti-VEGFR2-Ak)
 - Hypertonie, Proteinurie, Thromboembolie, GI-Perforation
 - Cetuximab (Erbix®), anti-EGFR-AK) or Panitumumab (Vectibix®, anti-EGFR-AK)
 - Hautreaktion (Prognoseparameter)
 - Mit jeder Chemotherapie kombinierbar
 - akneiformer Ausschlag gut behandelbar
 - Nur wirksam bei Ras Wildtyp!
 - Mutationen anti-EGFR-AK-Resistenz



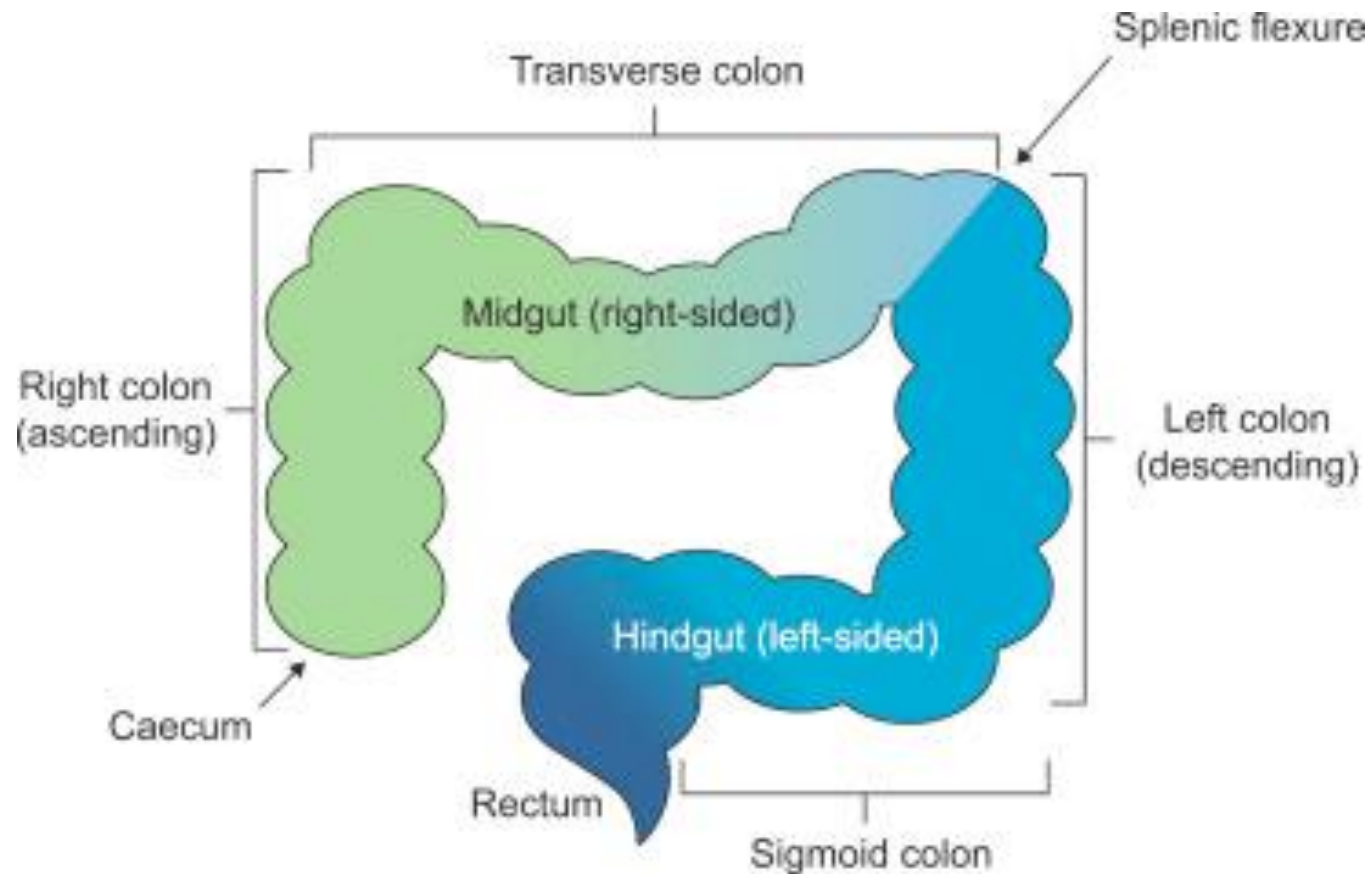
Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics



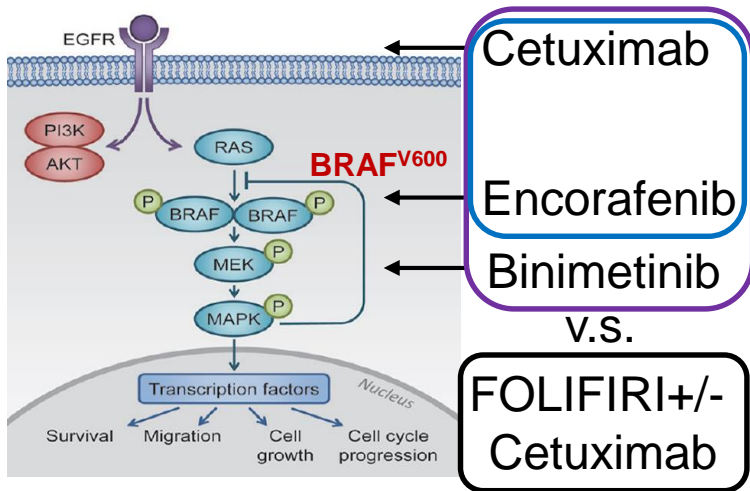
Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics



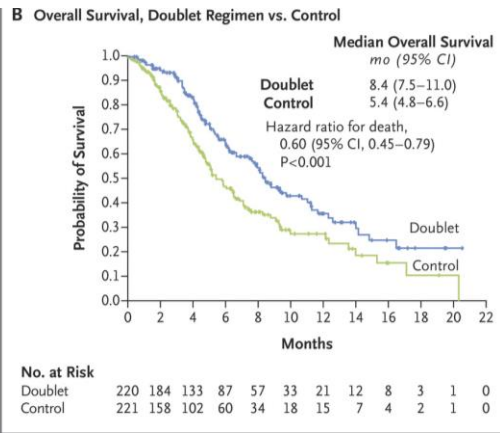
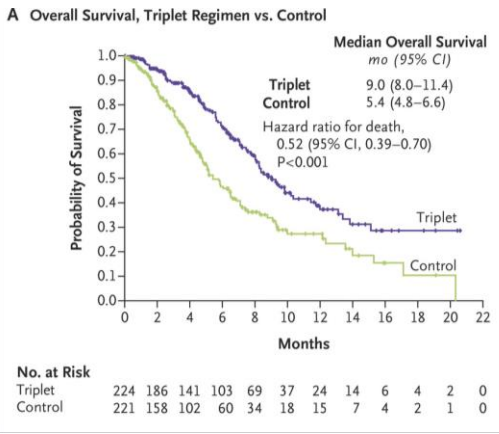
Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics

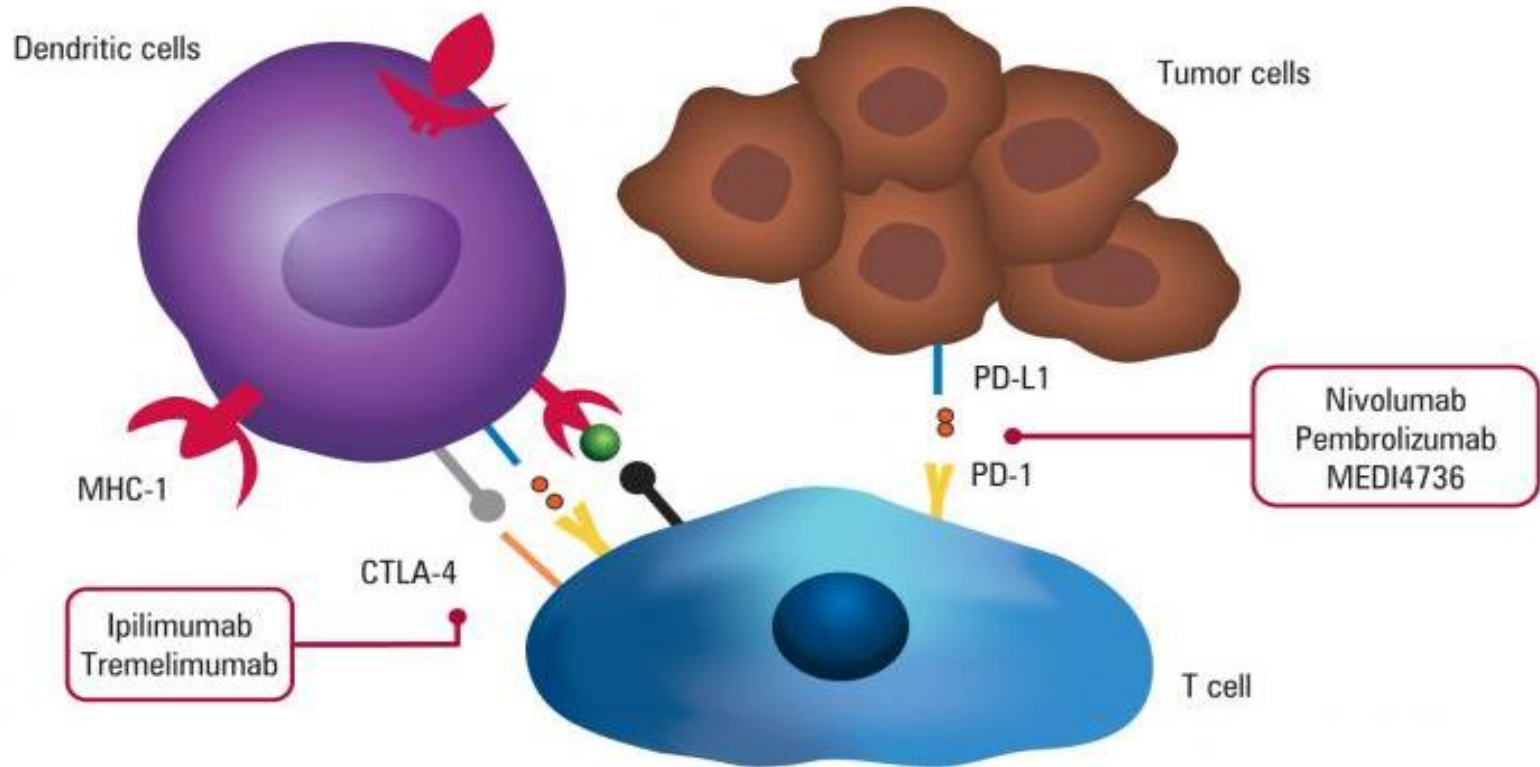


Overall Survival According to Subgroup, Triplet Regimen vs. Control

Subgroup	No. of Deaths/No. of Patients	Hazard Ratio for Death vs. Control (95% CI)
All patients	204/445	0.52 (0.39–0.70)
ECOG performance-status score		
0	85/227	0.63 (0.41–0.96)
1	119/218	0.48 (0.33–0.70)
Previous irinotecan use		
No	99/219	0.53 (0.35–0.79)
Yes	105/226	0.55 (0.37–0.80)
Region		
North America	32/59	0.91 (0.45–1.86)
Europe	124/275	0.39 (0.27–0.56)
Rest of the world	48/111	0.74 (0.41–1.33)
No. of previous regimens for metastatic disease		
1	123/291	0.54 (0.38–0.77)
≥2	81/154	0.53 (0.34–0.82)
Age		
<65 yr	130/290	0.58 (0.41–0.82)
≥65 yr	74/155	0.48 (0.30–0.76)
Sex		
Male	100/199	0.53 (0.36–0.79)
Female	104/246	0.54 (0.36–0.80)
No. of organs involved		
≤2	104/237	0.54 (0.37–0.80)
≥3	100/208	0.50 (0.34–0.75)
Microsatellite instability status		
Abnormal, high	18/34	0.67 (0.26–1.76)
Normal	140/200	0.44 (0.31–0.62)
Unknown	46/111	0.78 (0.44–1.41)
Baseline carcinoembryonic antigen level		
Higher than the upper limit of the normal range	180/257	0.54 (0.40–0.72)
At or below the upper limit of the normal range	23/87	0.42 (0.18–0.99)
Baseline C-reactive protein level		
Higher than the upper limit of the normal range	115/185	0.61 (0.42–0.88)
At or below the upper limit of the normal range	83/247	0.46 (0.29–0.71)
Location of tumor		
Left side of the colon	53/147	0.43 (0.26–0.72)
Right side of the colon	117/245	0.63 (0.44–0.90)
Both sides of the colon	14/30	0.74 (0.22–2.42)
Unknown	10/23	0.35 (0.09–1.38)

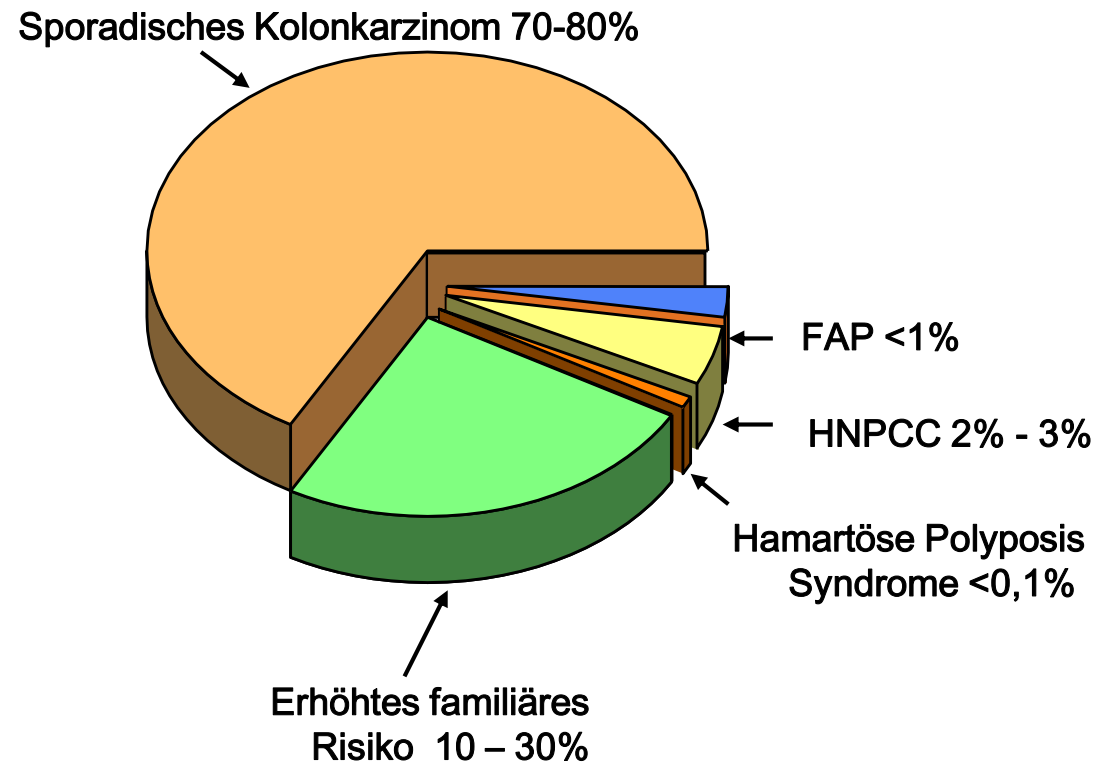


Tumorimmunologie – Immune Checkpoint Inhibitoren



Kolonkarzinom – Verteilung

- Mikrosatellitenstabilität in ca. **15 %** der Fälle der KRK-Fälle



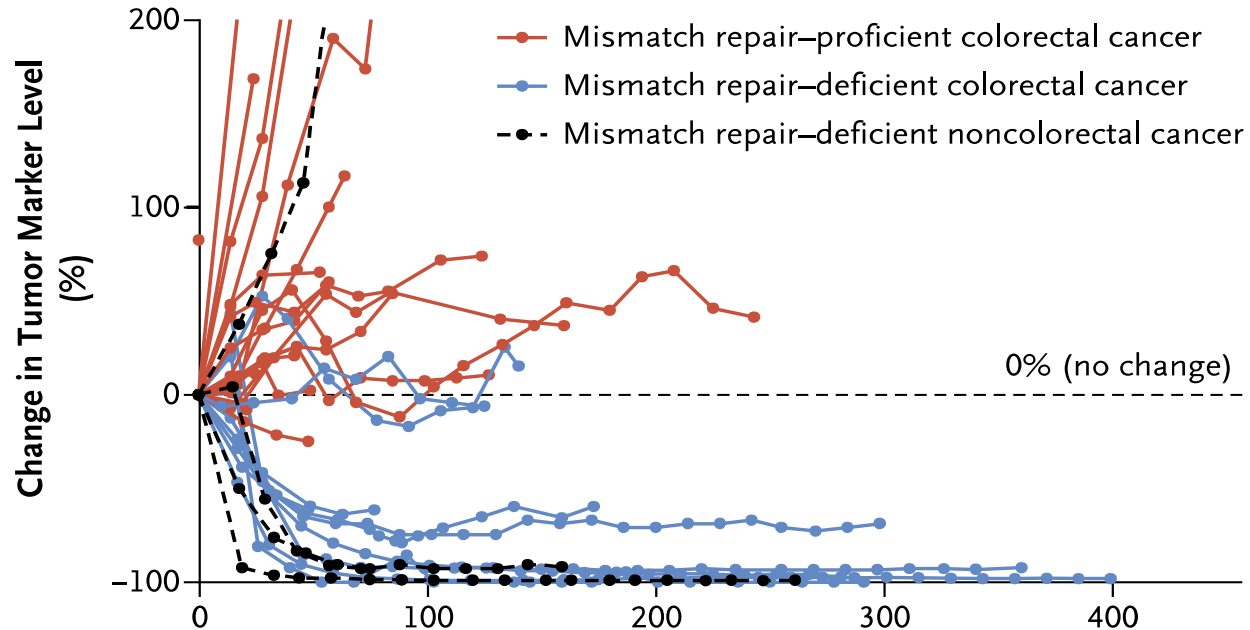
Immune Checkpoint Inhibitoren – MMR-Defizit

ORIGINAL ARTICLE

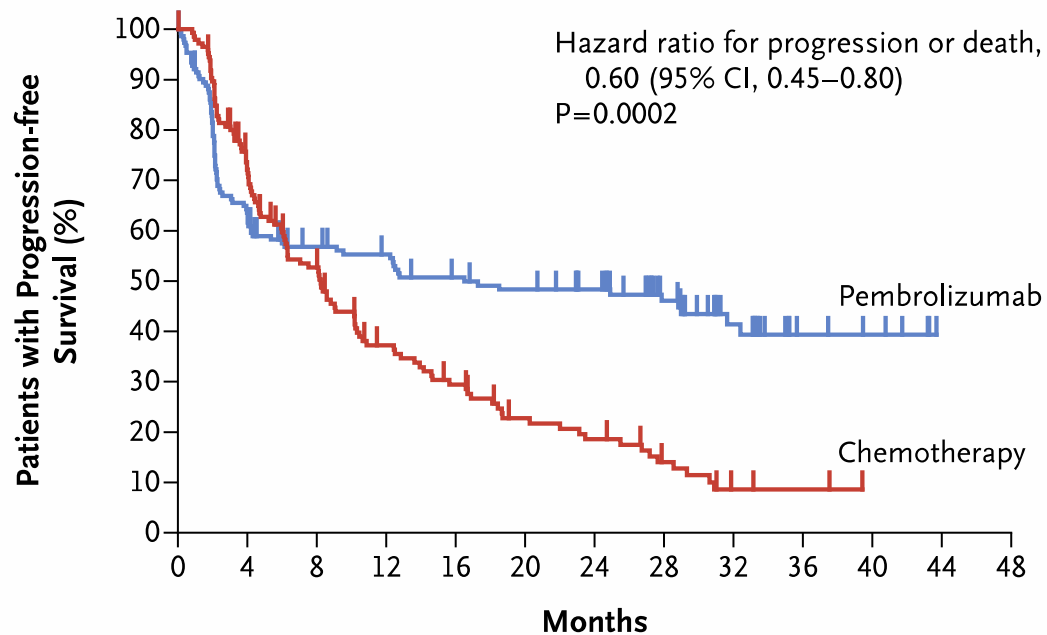
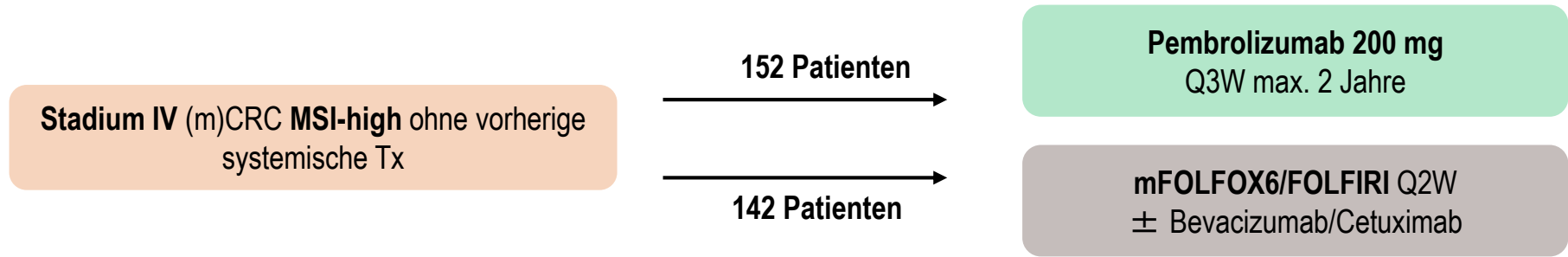
PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang, B.R. Bartlett, H. Kemberling, A.D. Eyring, A.D. Skora, B.S. Luber, N.S. Azad, D. Laheru, B. Biedrzycki, R.C. Donehower, A. Zaheer, G.A. Fisher, T.S. Crocenzi, J.J. Lee, S.M. Duffy, R.M. Goldberg, A. de la Chapelle, M. Koshiji, F. Bhajjee, T. Huebner, R.H. Hruban, L.D. Wood, N. Cuka, D.M. Pardoll, N. Papadopoulos, K.W. Kinzler, S. Zhou, T.C. Cornish, J.M. Taube, R.A. Anders, J.R. Eshleman, B. Vogelstein, and L.A. Diaz, Jr.

ENGL J MED 372;26 NEJM.ORG JUNE 25, 2015



Immune Checkpoint Inhibitoren – MMR-Defizit



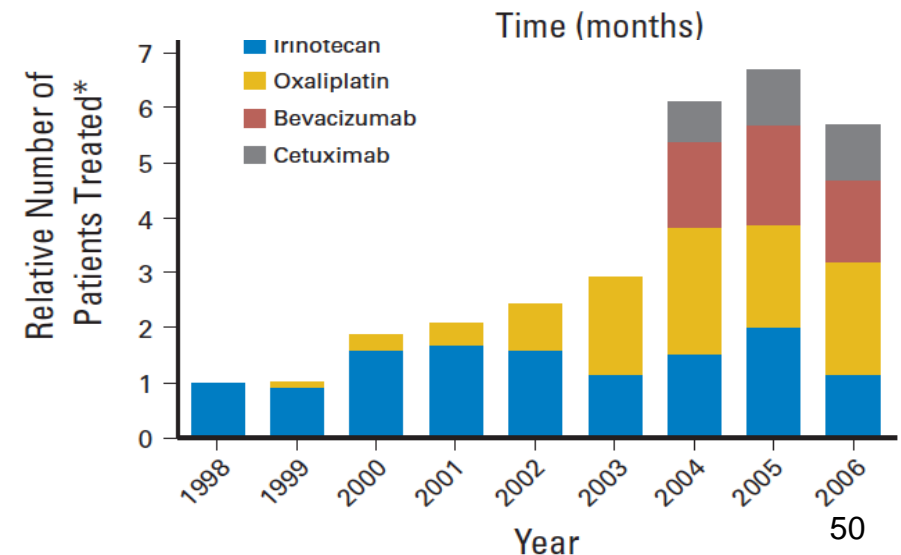
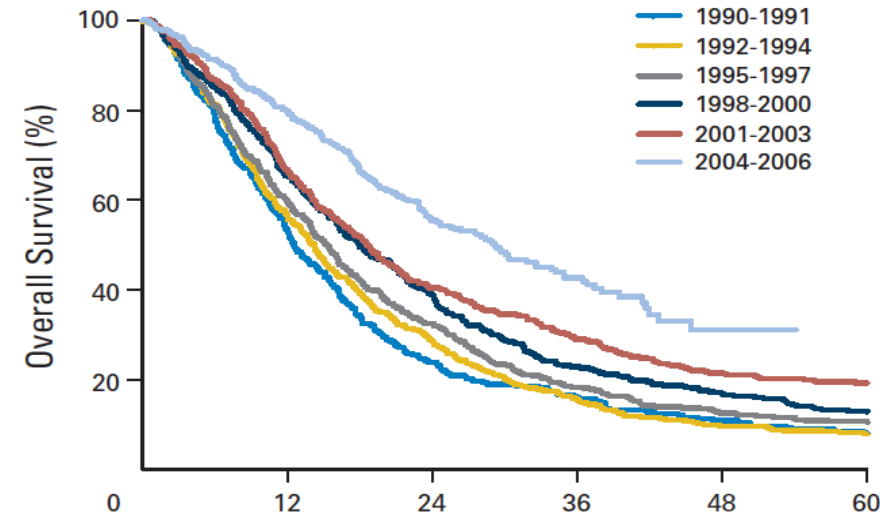
Kolorektales Karzinom

Lebermetastasen Stadium IV - Paradigmenwechsel

Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy

Scott Kopetz, George J. Chang, Michael J. Overman, Cathy Eng, Daniel J. Sargent, David W. Larson, Axel Grothey, Jean-Nicolas Vauthey, David M. Nagorney, and Robert R. McWilliams

- Retrospektive Analyse
- Zeitraum: 1990-2006
- n=2470 mit KRK
- MD Anderson & Mayo Clinic
- Synchron/metachron



Rektumkarzinom

Differenziertes Vorgehen

Rektumkarzinom (cT3/T4, M0), <76Jahre

Rektumkarzinom (cT1/T2, M0), <76Jahre

Diagnostik:

- starre Rektoskopie
- CT Ab/Th
- MRT-Becken
- Rektales Endosono

Primäre Resektion

- Unteres Drittel 0-6 cm > Miles
- Mittleres Drittel 6-12 cm > TAR mit TME/PME
- Oberes Drittel 12-16 cm > TAR mit TME/PME/Sigmaresektion
- Bei T1/G1/N0 transanale Exzision

Rektumkarzinom

Differenziertes Vorgehen

Rektumkarzinom (cT3/T4, M0), <76Jahre



Kontrolle: Präoperative CRT
(50 Gy, 2 Gy/fr + Capecitabine),
OP, dann adjuvante CT* (6 Monate)

Rektumkarzinom (cT1/T2, M0), <76Jahre

Diagnostik:

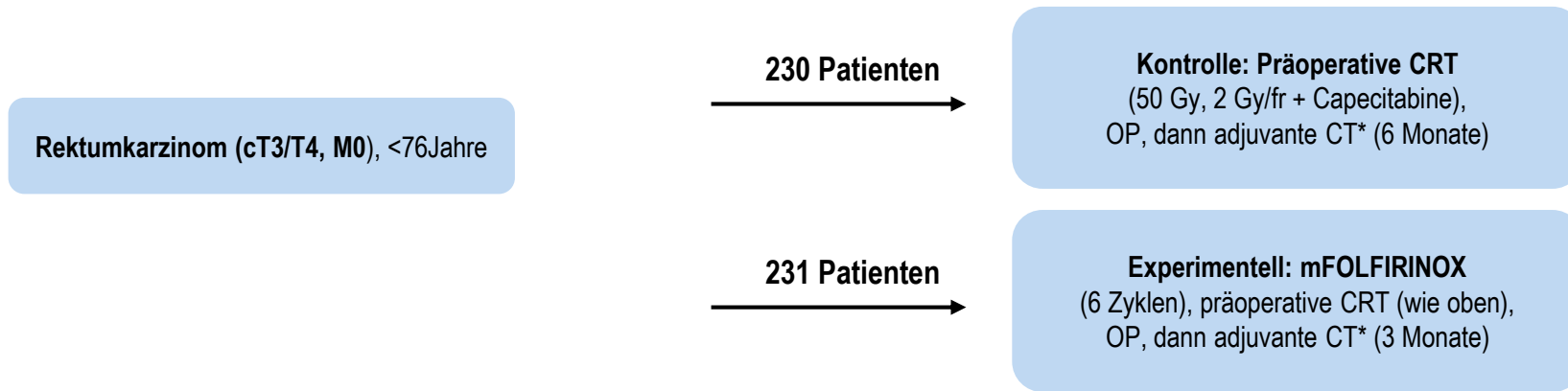
- starre Rektoskopie
- CT Ab/Th
- MRT-Becken
- Rektales Endosono

Primäre Resektion

- Unteres Drittel 0-6 cm > Miles
- Mittleres Drittel 6-12 cm > TAR mit TME/PME
- Oberes Drittel 12-16 cm > TAR mit TME/PME/Sigmaresektion
- Bei T1/G1/N0 transanale Exzision

Rektumkarzinom

Totale Neoadjuvante Therapie – Prodigie 23



*Adjuvante CT: mFOLFOX6 oder Capecitabine

- **Primärer Endpunkt:** 3-Jahres disease-free survival (DFS)
- **Sekundäre Endpunkte:** ypT0N0-Rate, overall survival (OS), metastasis-free survival (MFS), Lebensqualität (nach EORTC QLQ-CR29)

Rektumkarzinom

Totale Neoadjuvante Therapie – Prodigie 23

	Kontrolle	Experimentell	HR, p-Wert
3-Jahres DFS	68,5%	75,7%	0,69 (0,49-0,097), p=0,034
3-Jahres PFS	71,7%	78,8%	0,64 (0,44-0,93), p<0,02
OS	????	????	
Primärtumor Resektionsrate	93,5%	92,2%	ns
Resektionsart (tief anterior/intersphinkterisch; abdominoperineal)	85,1% 14%	85,9% 14,1%	ns
TME (Mesorektum)	94,9%	96,3%	ns
Postoperative Mortalität	2,8%	0%	p=0,03
Gesamtmorbidität	31,2%	29,3%	ns
Median Krankenhausaufenthalt	12 d	11 d	ns
Median # postoperative RBCs	0	0	ns
ypT0N0	12,1%	27,8%	p<0,001
R0 / R1-2	94,4/5,6%	95,3/4,7%	ns
Sig. Nebenwirkungen	CTx Folgen	Funktionale Folgen Dysurie Gesäßschmerzen Stuhlinkontinenz Hautwunden Impotenz	(HR 0,61; p<0,01) (HR 0,7; p=0,01) (HR 0,73; p=0,05) (HR 0,73; p=0,05) (HR 0,64; p<0,01)

Kontrolle: Präoperative CRT
(50 Gy, 2 Gy/fr + Capecitabine),
OP, dann adjuvante CT* (6 Monate)

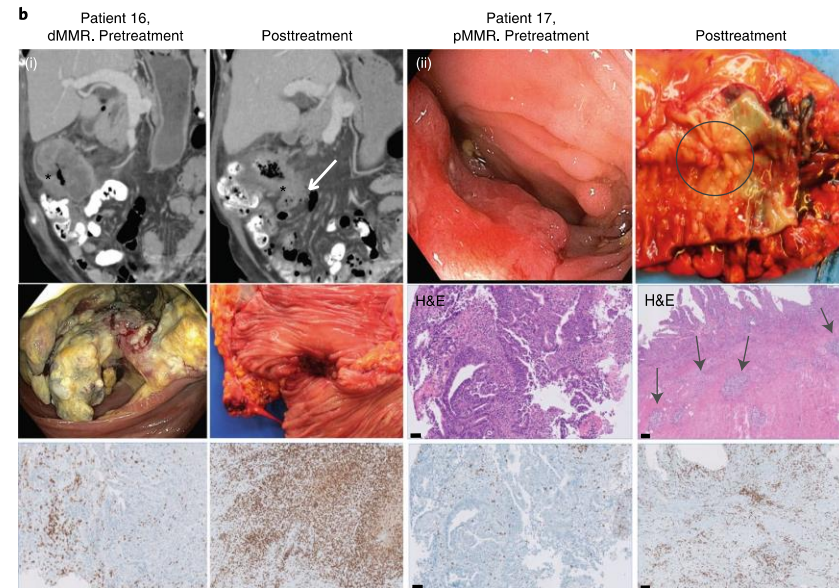
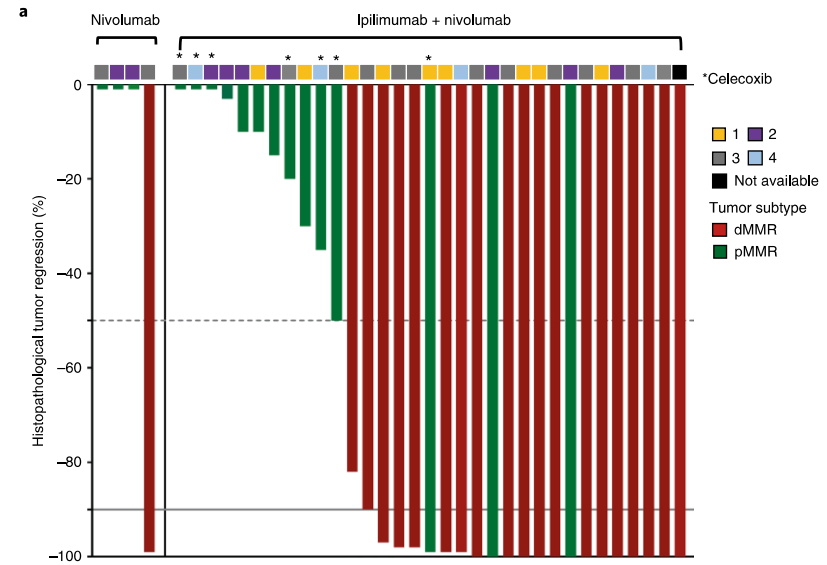
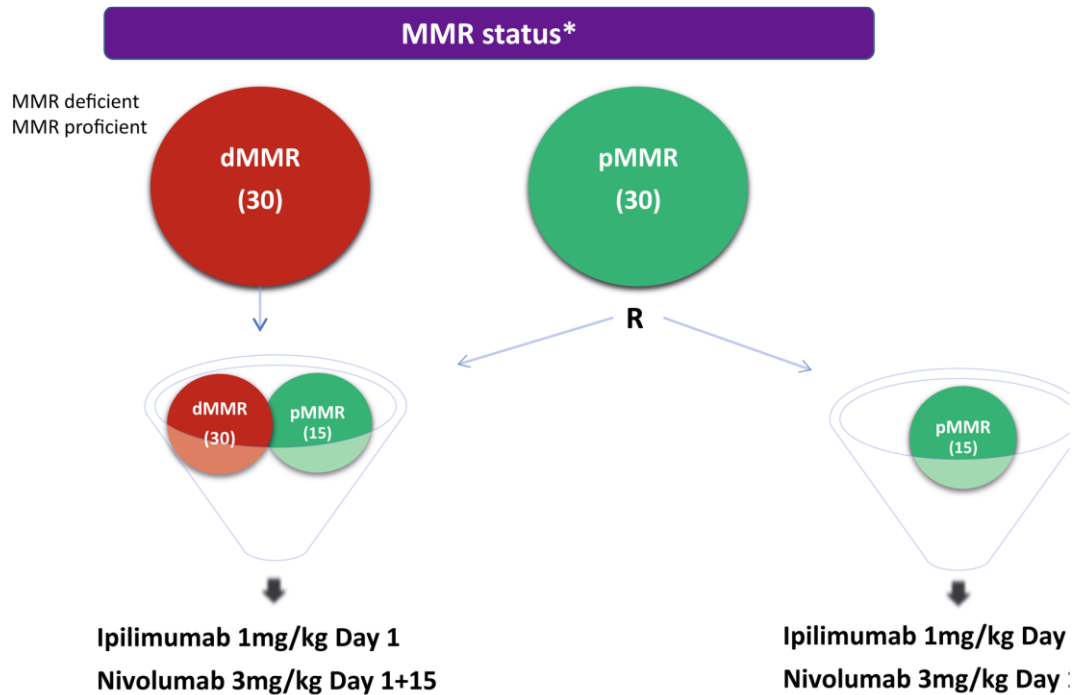
Experimentell: mFOLFIRINOX
(6 Zyklen), präoperative CRT (wie oben),
OP, dann adjuvante CT* (3 Monate)

*Adjuvante CT: mFOLFOX6 oder Capecitabine

- **Primärer Endpunkt:** 3-Jahres disease-free survival (DFS)
- **Sekundäre Endpunkte:** ypT0N0-Rate, overall survival (OS), metastasis-free survival (MFS), Lebensqualität (nach EORTC QLQ-CR29)

Rektumkarzinom

Definitive Immunotherapie



Rektumkarzinom

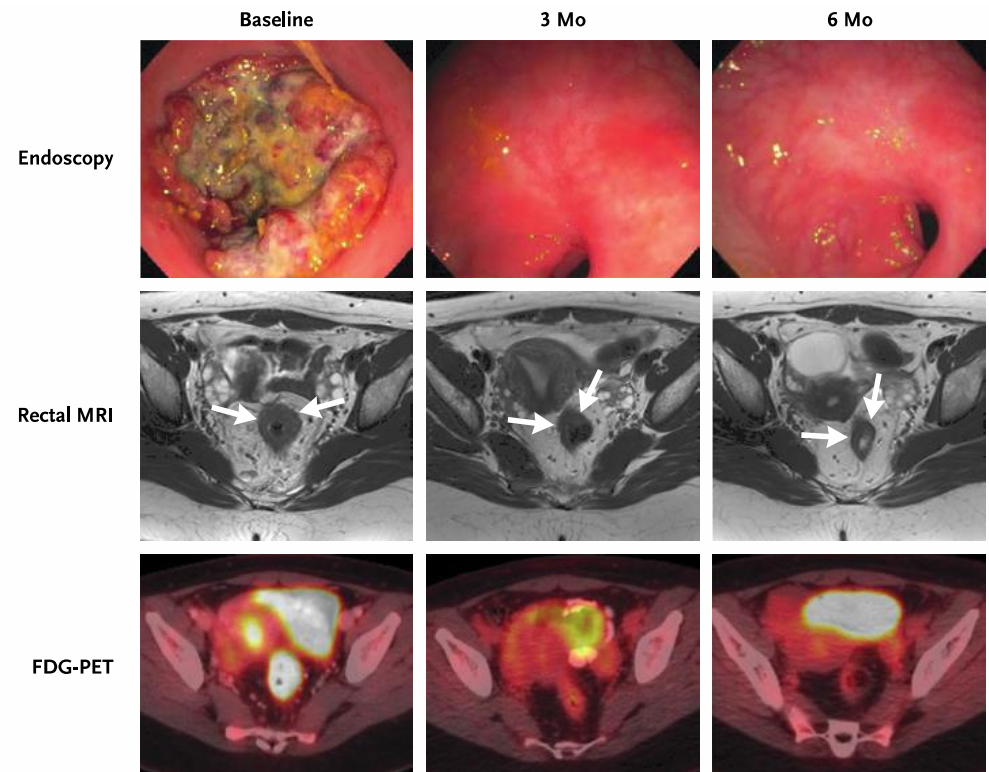
Definitive Immunotherapie

ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer

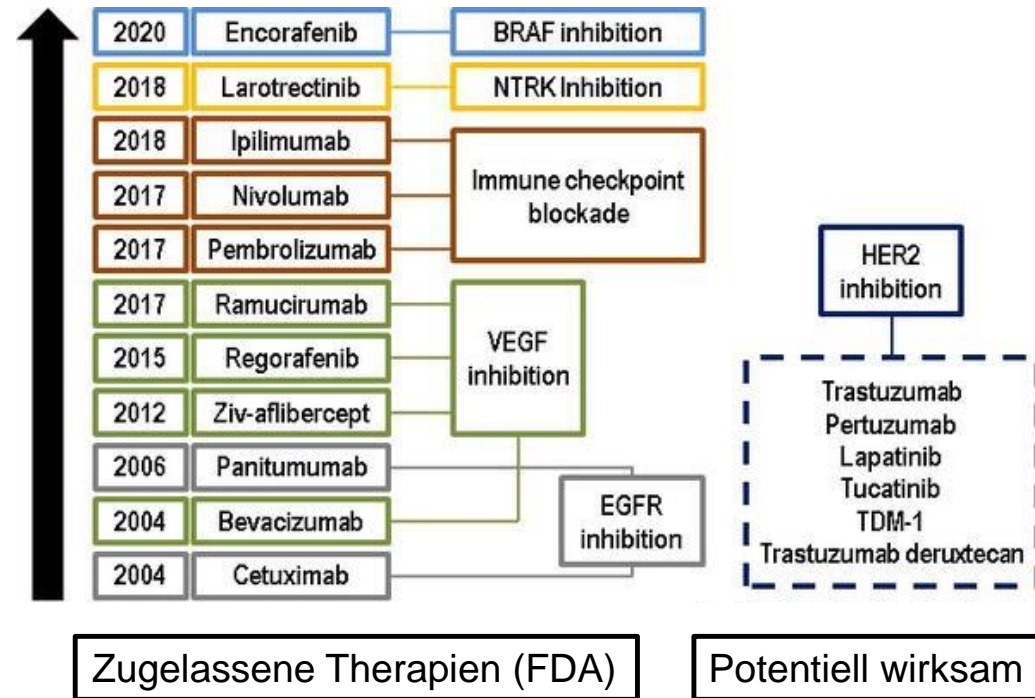
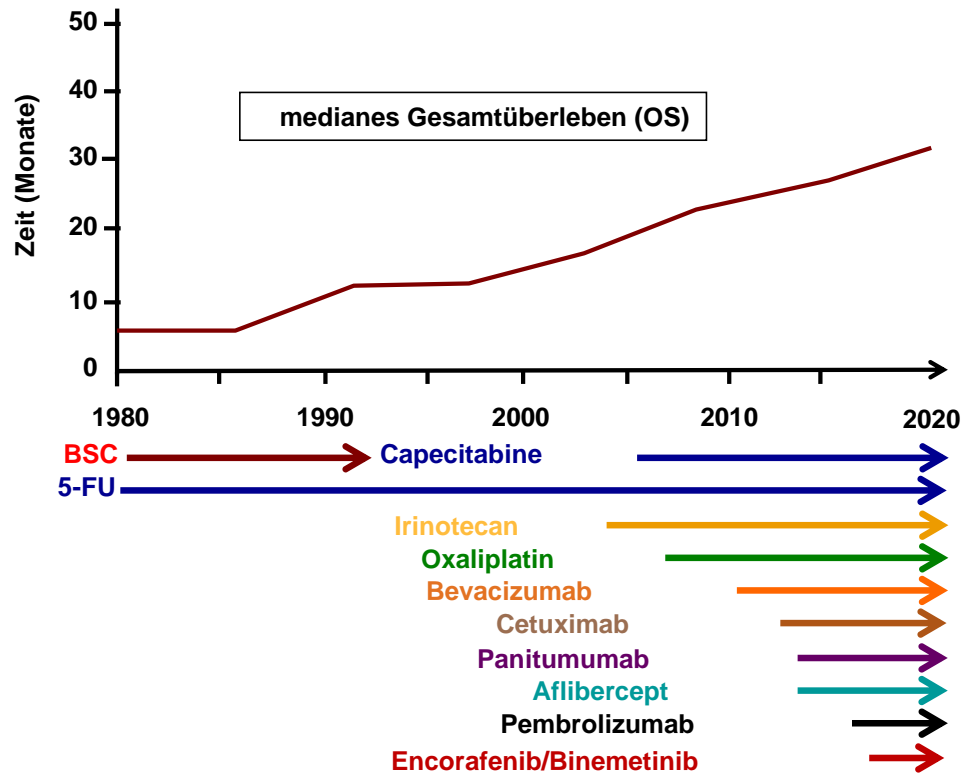
A. Cercek, M. Lumish, J. Sinopoli, J. Weiss, J. Shia, M. Lamendola-Essel, I.H. El Dika, N. Segal, M. Shcherba, R. Sugarman, Z. Stadler, R. Yaeger, J.J. Smith, B. Rousseau, G. Argiles, M. Patel, A. Desai, L.B. Saltz, M. Widmar, K. Iyer, J. Zhang, N. Gianino, C. Crane, P.B. Romesser, E.P. Pappou, P. Paty, J. Garcia-Aguilar, M. Gonen, M. Gollub, M.R. Weiser, K.A. Schalper, and L.A. Diaz, Jr.

ABSTRACT



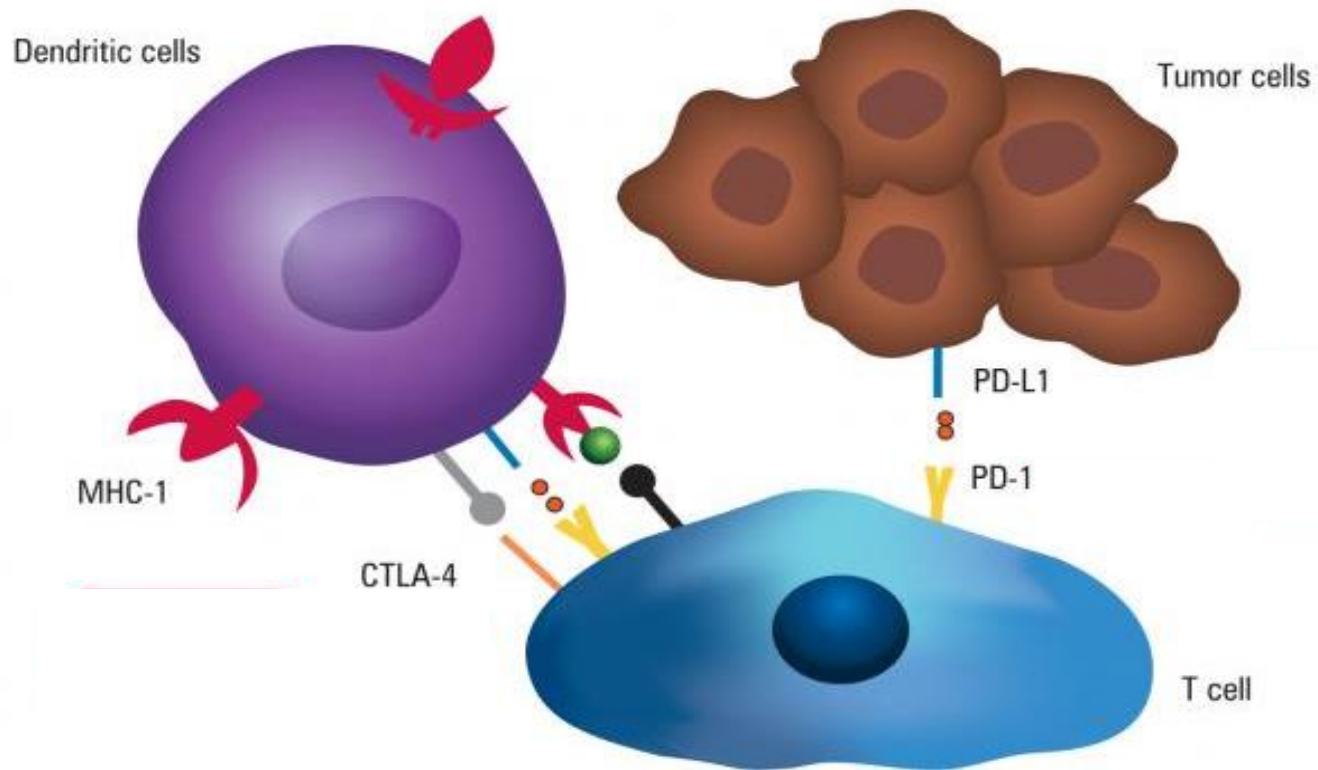
Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics

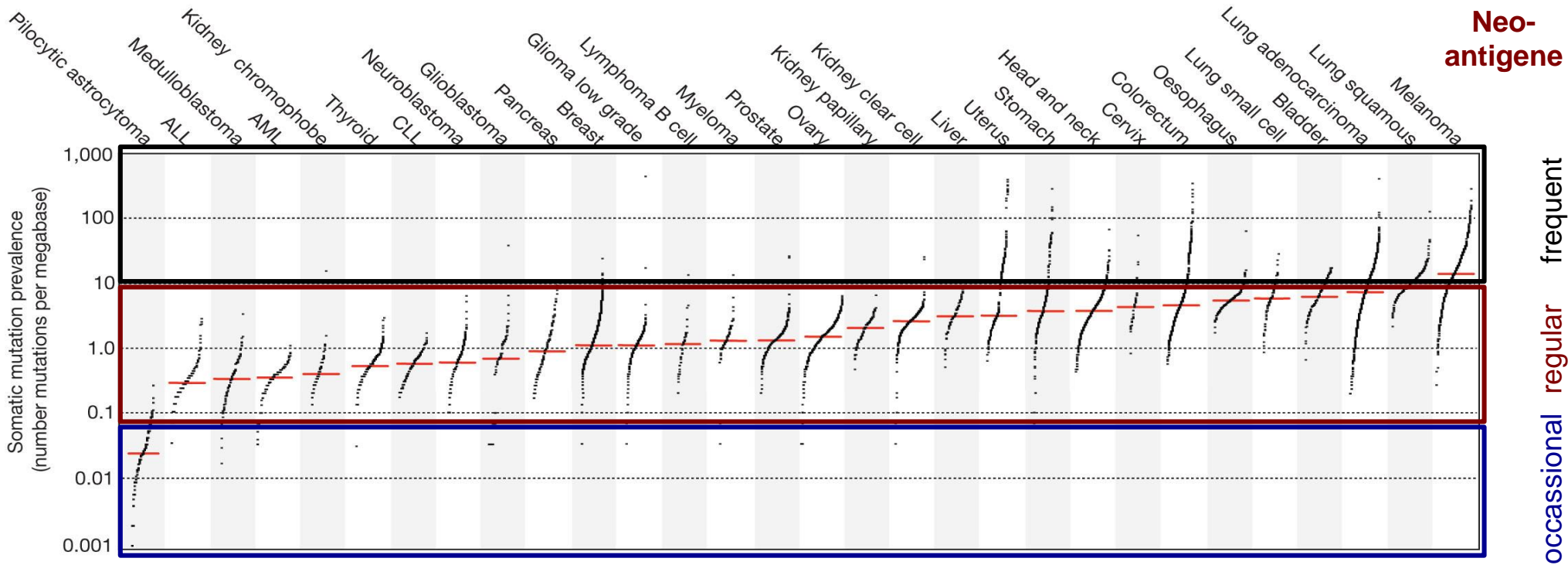


**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit
und
viel Glück für die Internistenprüfung!**

Tumorimmunologie – Immune Checkpoints

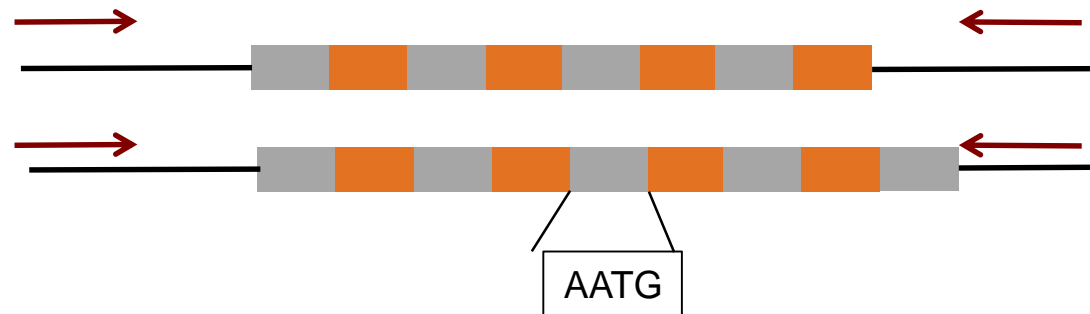


Genomische Instabilität und Mutationen

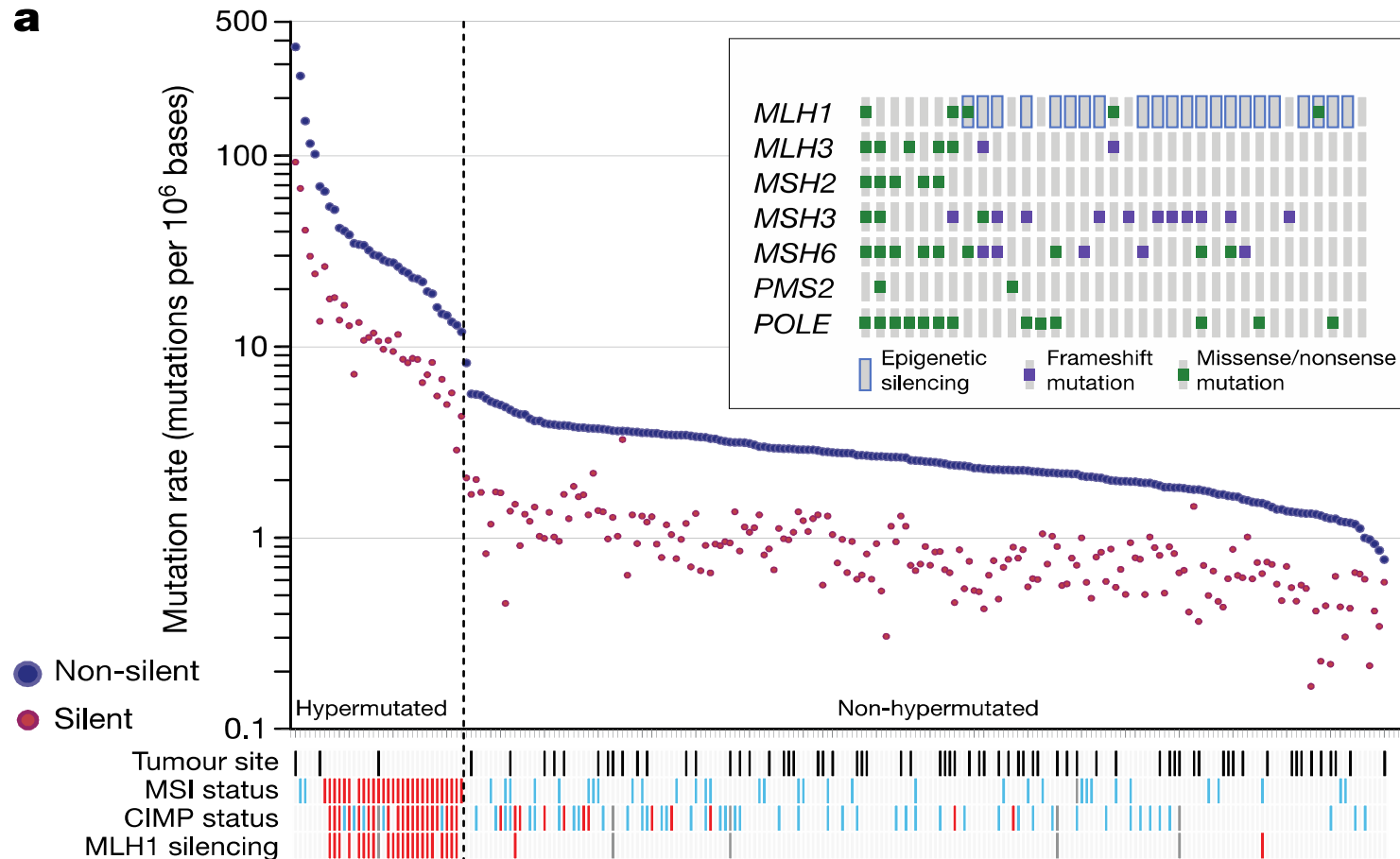


Was sind Mikrosatelliten?

- Kurze, nichtcodierende DNA-Sequenzen, die im Genom eines Organismus oft wiederholt werden
 - werden auch *Simple Sequence Repeats* genannt
 - besteht aus 1-10 bp (=micro)
 - kann 10- bis 100-mal wiederholt auftreten
 - Mikrosatelliten sind die häufigste Form repetitiver DNA
 - Poly A/T am häufigsten
 - genetischer Fingerabdruck

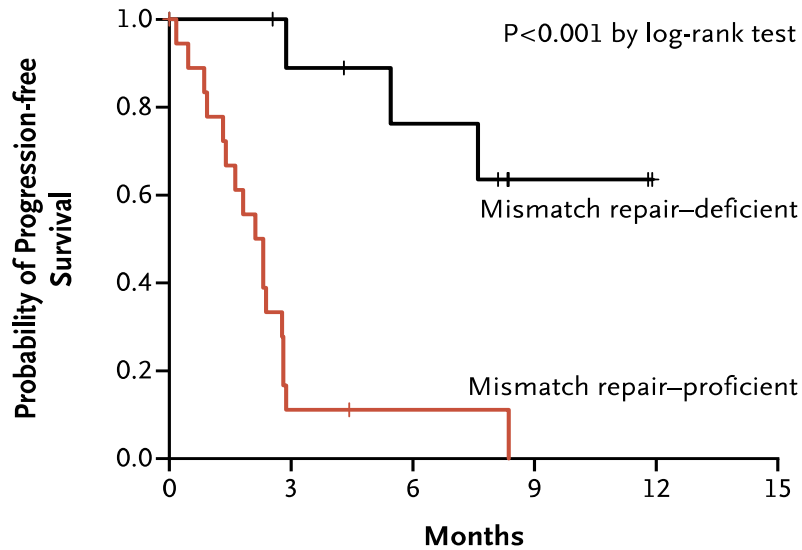


MSI und genomische Instabilität



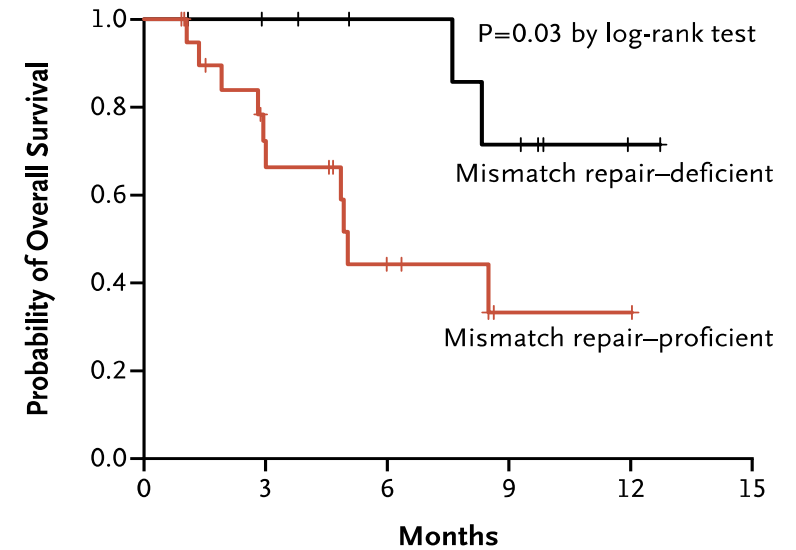
Immune Checkpoint Inhibitoren – MMR-Defizit

A Progression-free Survival in Cohorts with Colorectal Cancer



No. at Risk	0	3	6	9	12	15
Mismatch repair-deficient	11	8	6	2	0	0
Mismatch repair-proficient	21	2	1	0	0	0

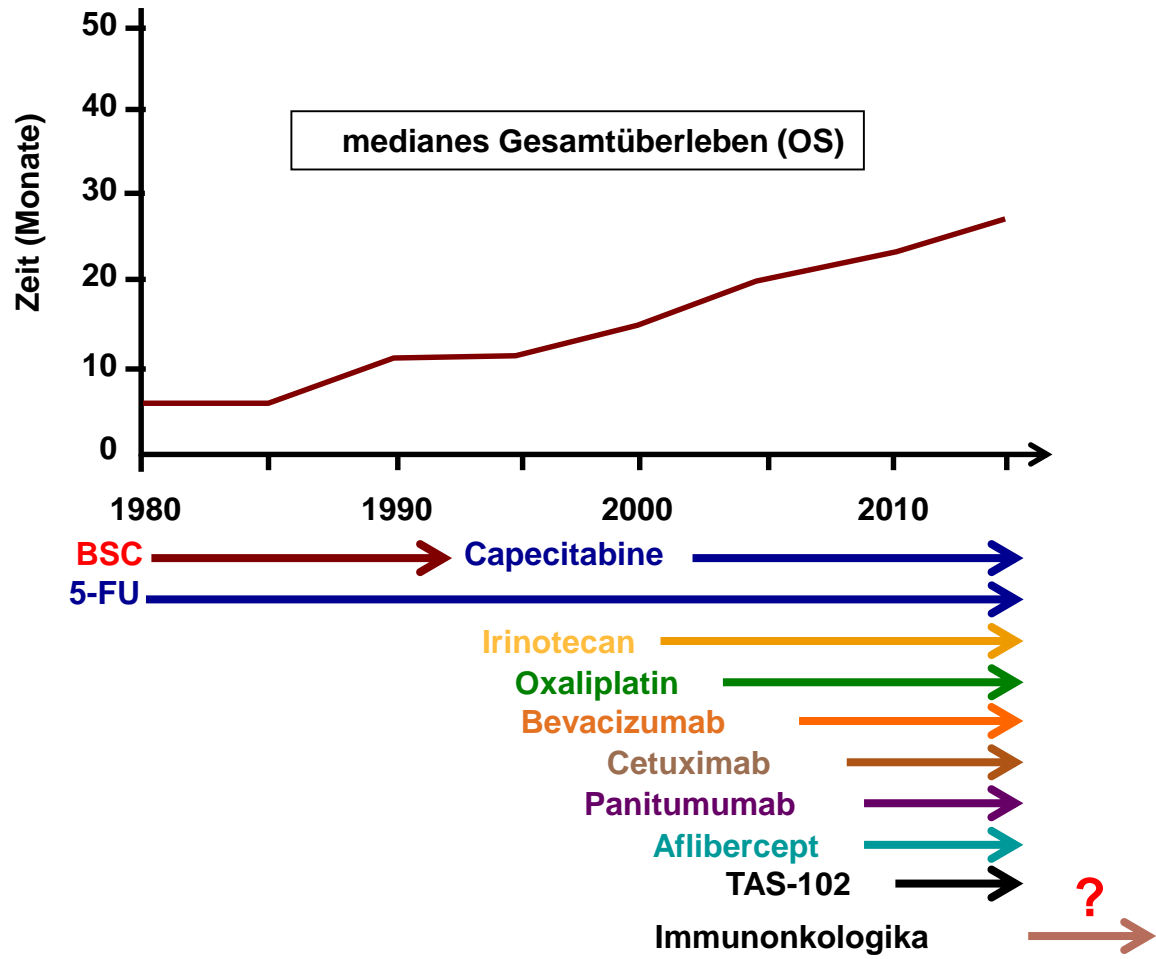
B Overall Survival in Cohorts with Colorectal Cancer



No. at Risk	0	3	6	9	12	15
Mismatch repair-deficient	11	9	7	5	1	0
Mismatch repair-proficient	21	12	5	1	1	0

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics



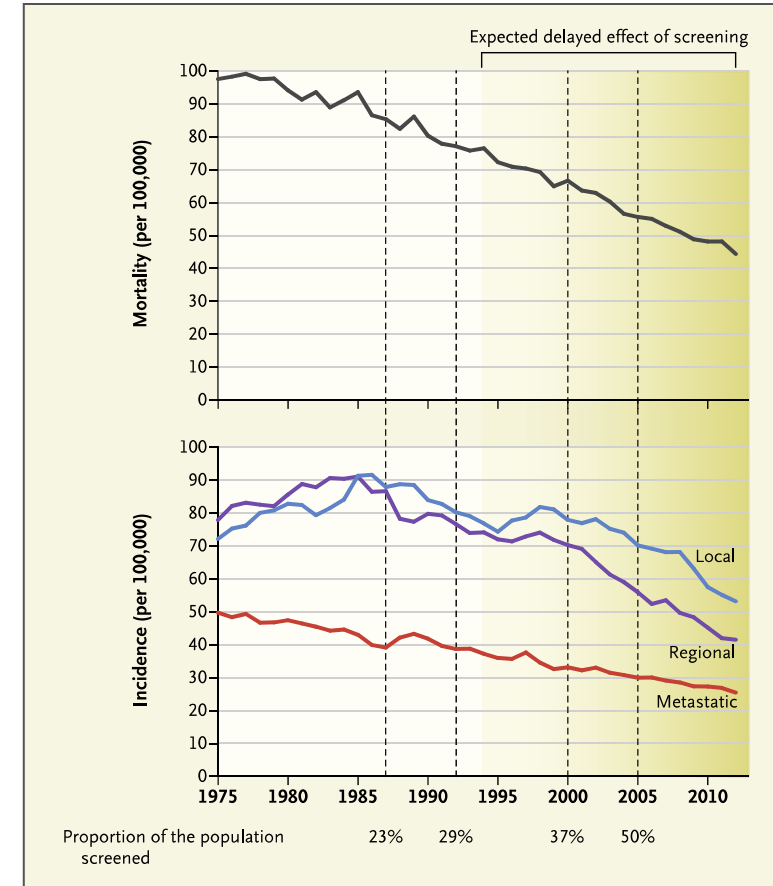
Kolorektales/Rektumkarzinom

Tertiärprävention

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese mit körperlicher Untersuchung, CEA	x	x	x	x	x	x	x
Abdomenultraschall	x	x	x	x	x	x	x
Koloskopie	x ¹			x ²			

¹ wenn vollständige Koloskopie präoperativ fehlt

² bei unauffälligem Befund nächste Koloskopie nach 5 Jahren



Welch et al., NEJM 2014

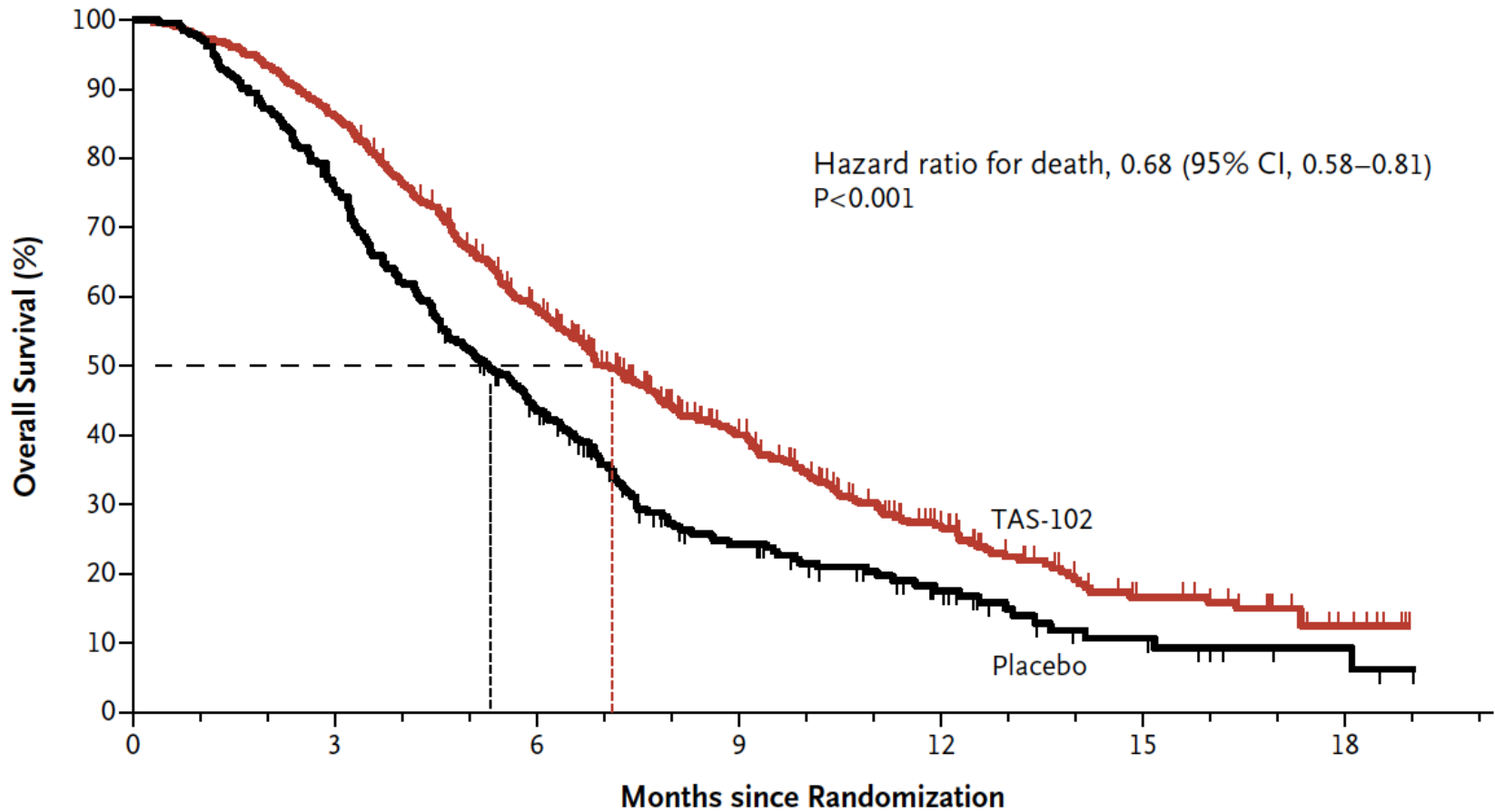
Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics

- Stadium IV
 - Palliative Therapie
 - Bevacizumab (Avastin®, anti-VEGF-AK), Aflibercept (Zaltrap®, anti-VEGF Fusionsprotein), Ramucirumab (Cyramza, anti-VEGFR2-Ak)
 - Hypertonie, Proteinurie, Thromboembolie, GI-Perforation
 - Cetuximab (Erbix®, anti-EGFR-AK) or Panitumumab (Vectibix®, anti-EGFR-AK)
 - Hautreaktion (Prognoseparameter)
 - Mit jeder Chemotherapie kombinierbar
 - akneiformer Ausschlag gut behandelbar
 - Nur wirksam bei K-Ras Wildtyp!
 - Mutationen □ anti-EGFR-AK-Resistenz
 - TAS-102 (Trifluridin-Tipiracil-Hydrochlorid, LONSURF®)

Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Onkologische Therapie – Chemotherapie – Biologics



Kolorektales Karzinom

Sekundärprävention – Endoskopie – Risikogruppen – HNPCC – Kriterien

- Amsterdam II-Kriterien
 - ≥ 3 Familienmitglieder mit HNPCC-assoz. Ca
 - (Endometrium, Dünndarm, Ureter/Nierenbecken)
 - ≥ 2 aufeinanderfolgende Generationen
 - Einer 1.-gradig verwandt mit 2 anderen
 - Einer bei Diagnose jünger als 50 Jahre
 - Ausschluß einer FAP
- Bethesda-Kriterien:
 - KRK vor dem 50.LJ
 - syn- oder metachrone KRK oder HNPCC-assoz. Tumore
 - KRK vor dem 60.LJ mit typ. Histologie eine MSI-H-Tumors
 - Mind. ein erstgradig Verwandter mit HNPCC-assoz. Tumor, vor dem 50 LJ.
 - KRK bei ≥ 2 erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoz. Tumor