



Schwerpunktpraxis und Tagesklinik für Hämatologie-Onkologie

Dr. med. B. Gaede
Dr. med. H.-U. Ehlers
Frau Dr. med. U. Rodewig
PD Dr. med. habil. M. Koenigsmann
Dr. med. M. Gärtner

2012 - 11. Hannover- Meeting
State of the Art in Hämatologie und Onkologie

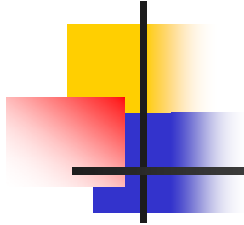
Symposium für Praxis-und Pflegekräfte

**Die aktuelle Therapie des
Kolonkarzinom**

Dr. Bernd Gaede

21.01.2012





Darmkrebs an 2. Stelle der Krebsneuerkrankungen

Männer (Prostata – **Darm** - Lunge)
Frauen (Brustdrüse – **Darm** - Lunge)

neu 37.000 / Jahr

neu 36.000 / Jahr

5 Jahres Überlebensrate

Stad. I

T1-2, N0, M0

Tumor begrenzt auf die Schleimhaut oder infiltriert Muskelschicht

> 90 %

Stad. II

T3-4, N0, M0

Tumor infiltriert die Darmwand oder Nachbarorgane

75-80 %

Stad. III

T1-4, N2, M0

Befall von regionalen Lymphknoten

50 %

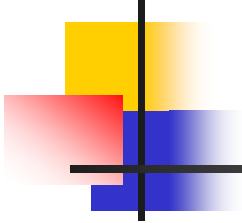
Stad. IV

T1-4, N0-2, M1

Ausbildung von Tochtergeschwülsten und Streuung - Metastasen

10-15 %



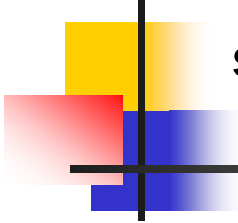


Kolonkarzinom

Aktuelle Therapien – welche ?

Indikation		OP	Chemoth. Immunth. Molekulare Th.	Strahlenth.
UICC	Stadium I T1-2, N0, M0	ja	(kurativ)	
	Stadium II T3-4, N0, M0	ja (kurativ)	selten (adjuvant)	
	Stadium III T1-4, N2, M0	ja (kurativ)	ja (adjuvant)	
	Stadium IV T1-4, N0-2, M1	ja (kurativ) (palliativ)	ja (neo-adjuvant) (adjuvant) (palliativ)	selten (palliativ)





systemische Tumorthherapie – welche Medikamente ?

Hormontherapie , Östrogenagonisten, Aromatasehemmer, GH/LH Agonisten

Chemotherapie

alte Substanzen
Endoxan, Cisplatin,
Hydroxyurea, Antracycline

neuere Substanzen
Taxane, Gemcitabine, Navelbine, Irinotecan,
Oxaliplatin, Xeloda

Mono- / Polychemotherapie, Bolusapplikation, Dauerinfusion, Chronomodulation, orale Zytostatika

Molekulare Therapie = Neue Substanzen

Monoklonale Antikörper – extrazelluläre Domäne

EGFR-AK -Erbix (Cetuximab),
-Vectibix (Panitumumab)
VEGFR-AK -Avastin (Bevacicicumab)
CD20 Ak -MabThera (Rituximab)
CD25-AK -MabCampath (Alemtuzumab)
Her 2 neu -Herceptin (Trastuzumab)

Kleine Moleküle-targeted therapy – intrazelluläre Domäne

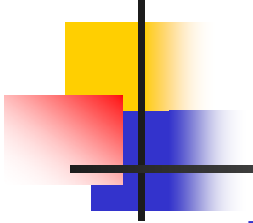
Thyrosinkinaseinhibitoren- Glivec (Imatinib),
Tasigna (Nilotinib),
Tarceva (Erlotinib),
Iressa (Gefitinib)
Multithyrosinkinaseinhibitoren- Nexavar (Sorafenib) ,
Sutent (Sunitinib)

Proteasomeninhibitoren – Velcade

EGF = epidermaler Wachstumsfaktor

VEGF = vaskulärer epidermaler Wachstumsfaktor



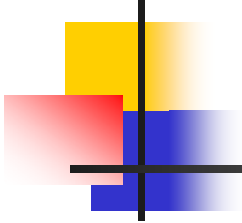


Kolonkarzinom - welche Medikamente und wann

Medikamente	adjuvant	palliativ
Zytostatika		
5-Fluoropyrimidine	+	+
(Leucovorin)	+	+
Capecitabine (Xeloda)	+	+
Irinotecan (Campto)		+
Eloxantin (Oxaliplatin)	+	+
Mitomycin C		+
FOLFOX (5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin)		
FOLFIRI (5-FU/Leukovorin/Irinotecan)		
FUFOX (5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin)		
FOLFOXIRI (5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin/Irinotecan)		
Molekulare Substanzen -Antikörper		
Bevacicumab (Avastin)	*	+
Cetuximab (Erbix)	*	+
Panitumumab (Vectibix)		+

* laufende Studien (2011-2012)



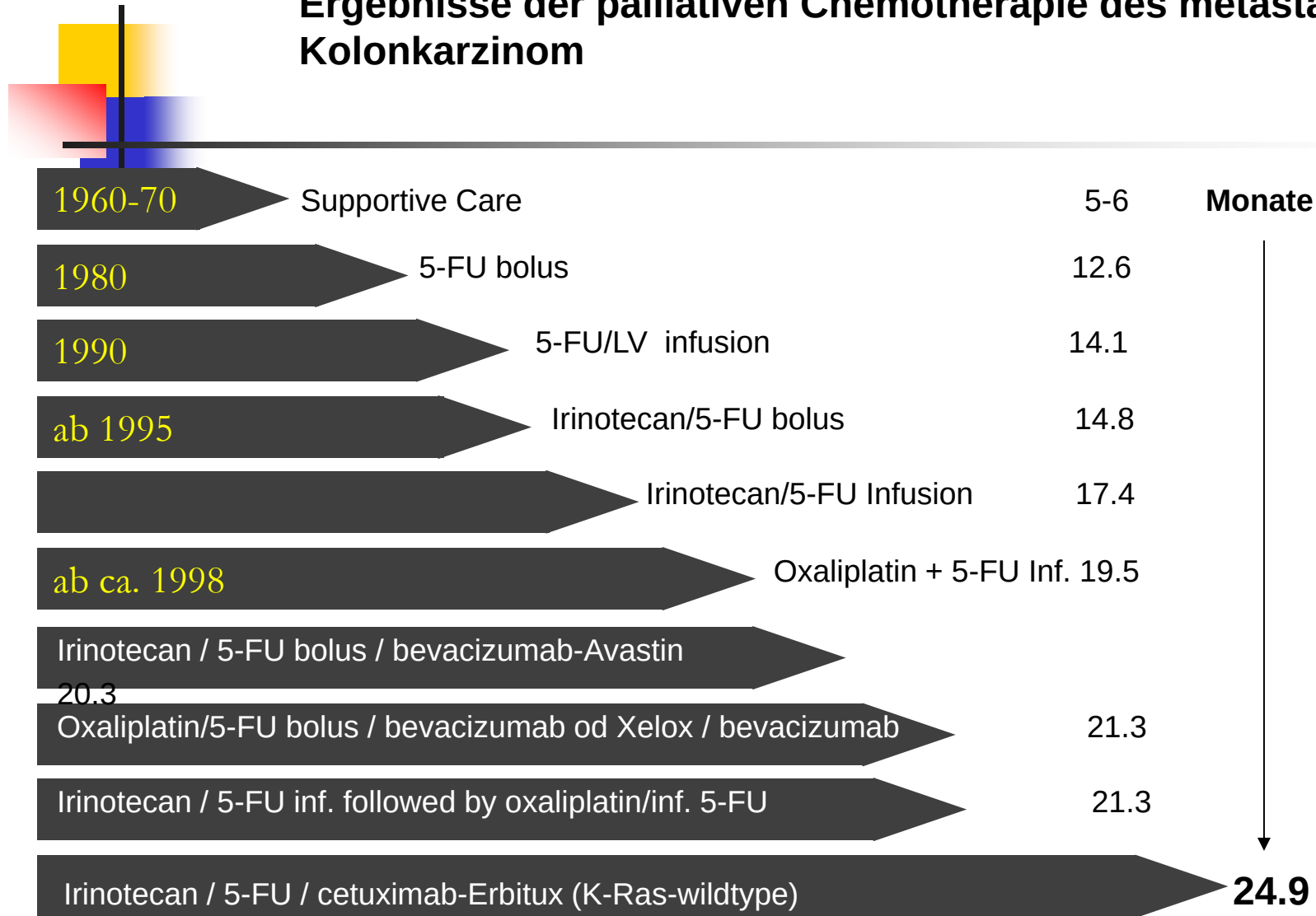


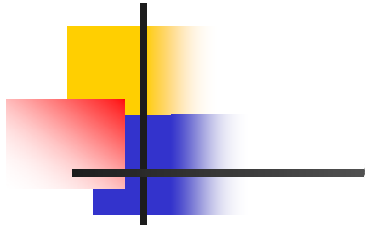
Ergebnisse der adjuvanten Chemotherapie im Gesunden (R0) operiertem Kolonkarzinom

5 Jahres Überlebensrate	Stad. I	>90%	
	Stad. II	75-80%	+ ?
	Stad. III	50%	+ 15-20 % 5-FU
	lokal begrenzt		+ 6 % Oxaliplatin
	keine Metastasen !		Vorteil bis ca. +25 %
	positiver LK Befall !		
	Stad. IV	10-15%	

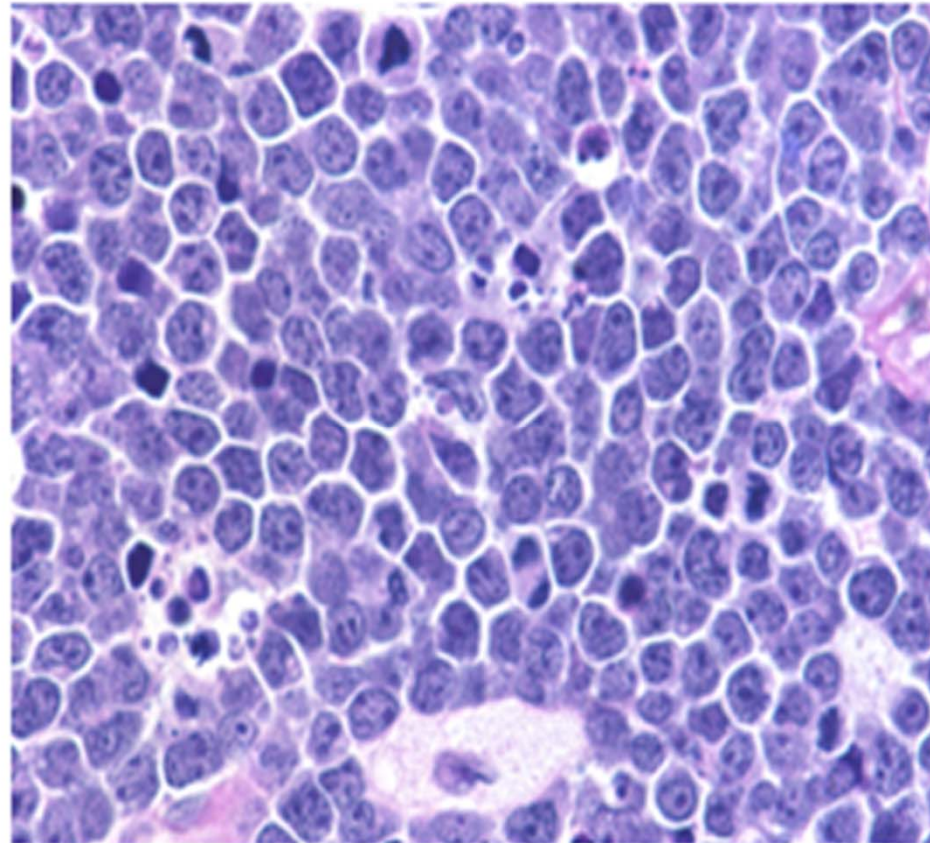


Ergebnisse der palliativen Chemotherapie des metastasierten Kolonkarzinom





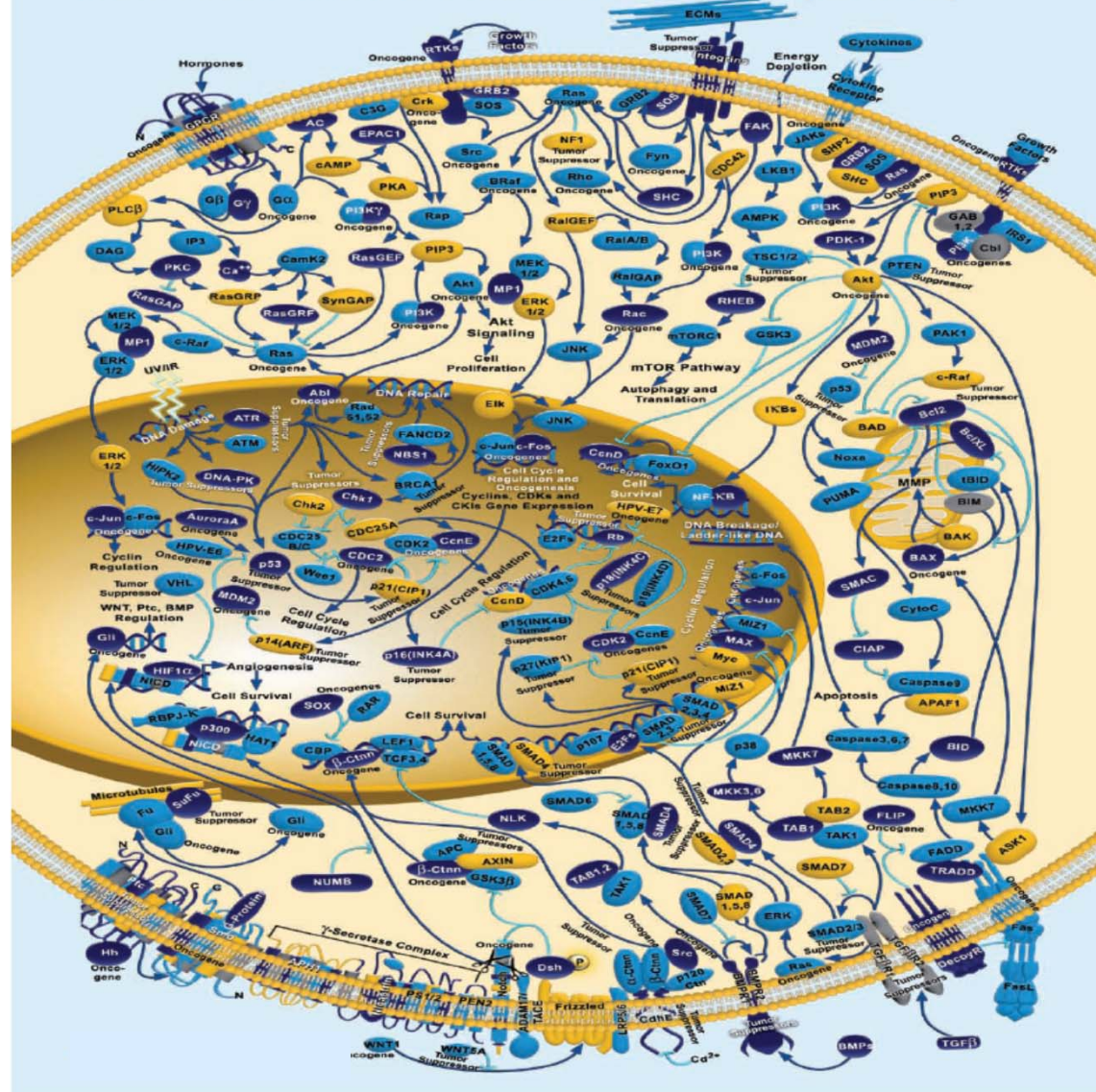
Tumorzellverband

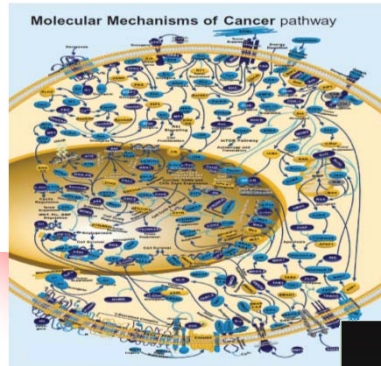


Wachstumsregulation von Zellen

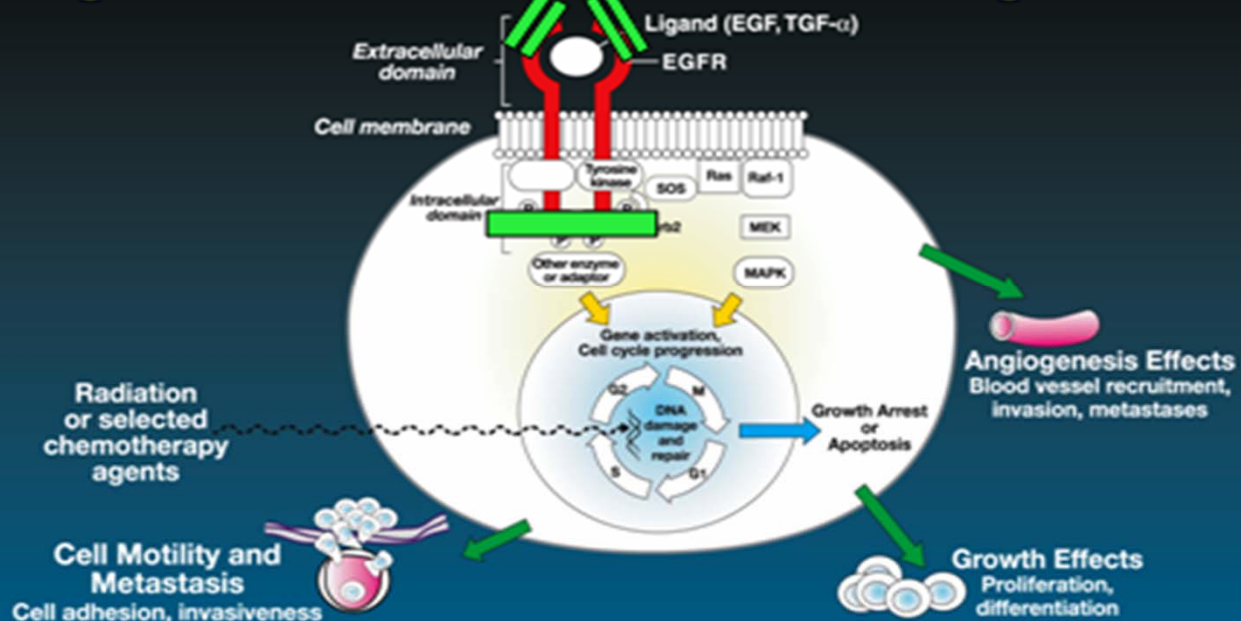


Molecular Mechanisms of Cancer pathway





Role of the EGFR in Signal Transduction and Tumor Progression



Harari PM, Huang S-M. *Clin Cancer Res* 6:323, 2000



Klassische Zytostatika

Alkylantien – Vernetzungsbrüche der DNA

Endoxan, Ribomustin, Dacarbacin

Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin

S-Phase

Antimetabolite werden als falsche Moleküle In die DNA eingebaut

Purinanaloga: Lanvis, Fludara, Merkaleukin

Pyrimidinanaloga: 5-FU, Xeloda, UFT, Alexan

S-Phase

Topoisomerasehemmer -irreparable DNA-Strangbrüche, verhindert Wiederverschluss der DNA-Einzelstränge

Campto, Hycamtin

S-Phase

Antibiotika - Transkriptionshemmung der DNA/RNA, Brüche

Antracycline: Epirubicin, Adriamycin, Mitoxantron, Bleomycin, Actinomycin D

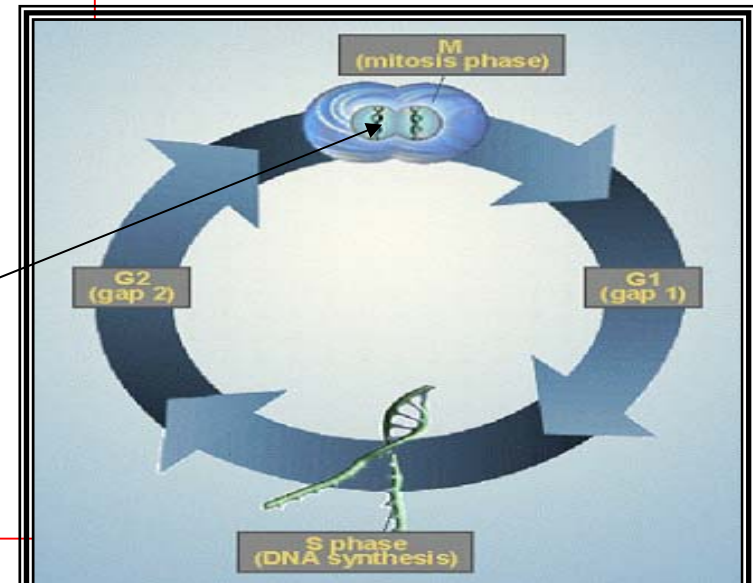
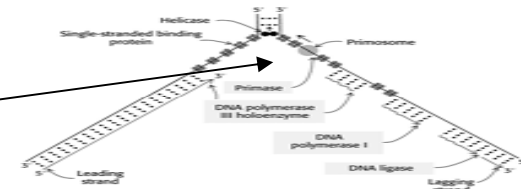
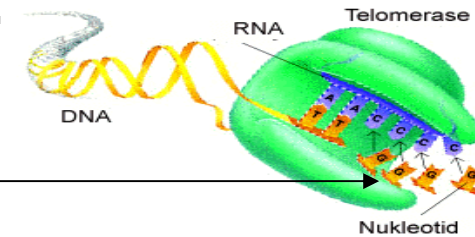
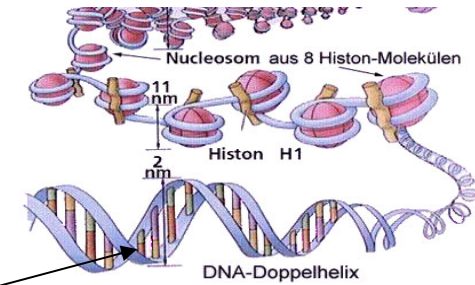
S-Phase

Mitosehemmer - Blockierung des Spindelapparates

Vincristin, Vinblastin

Taxotere, Taxol, *Mitomycin C*

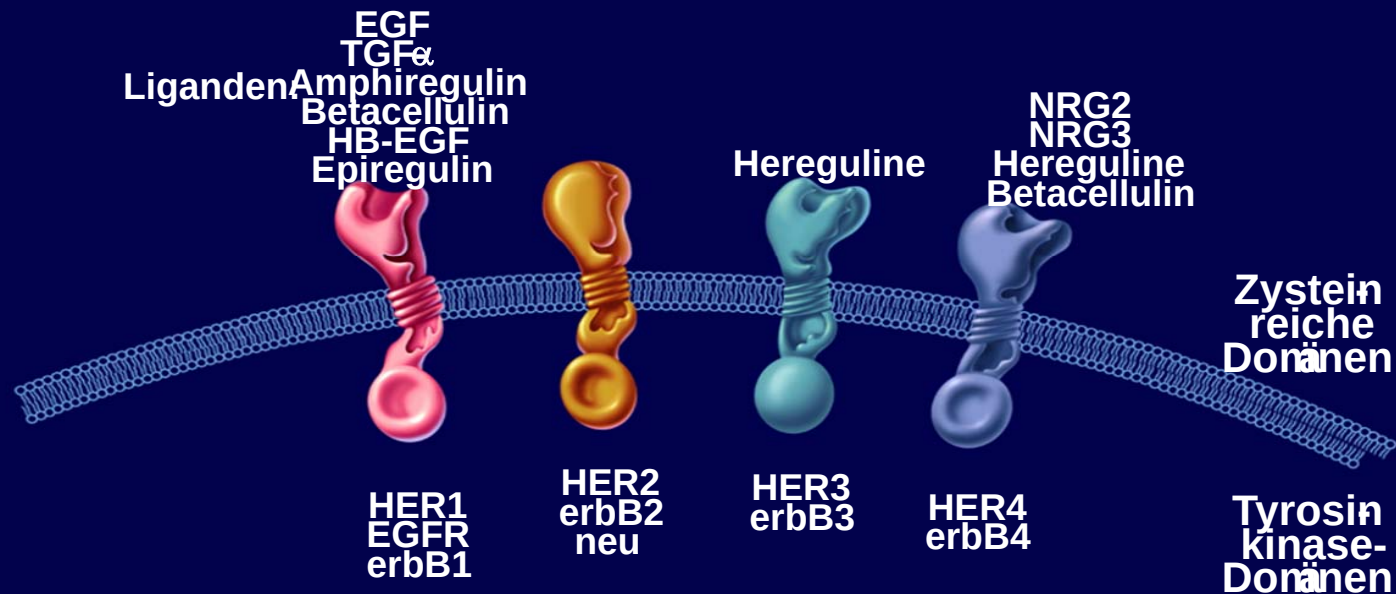
M-Phase



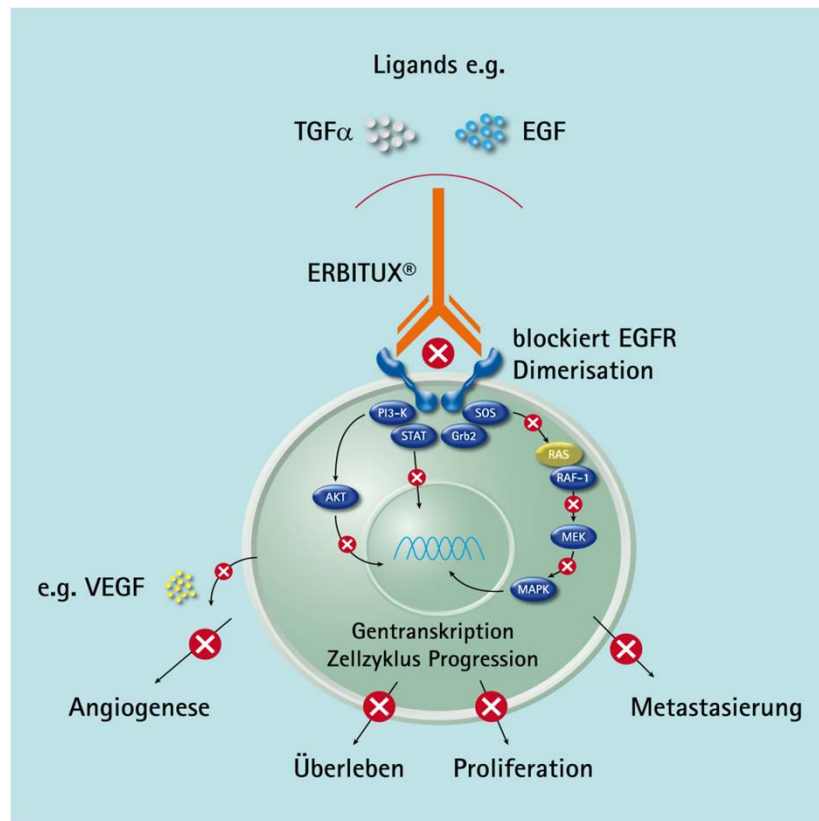
Die EGFR- Antikörpertherapie

Cetuximab=Erbitux, Panitumumab=Vectibix

Die Familie der HER- Rezeptoren



Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und KRAS



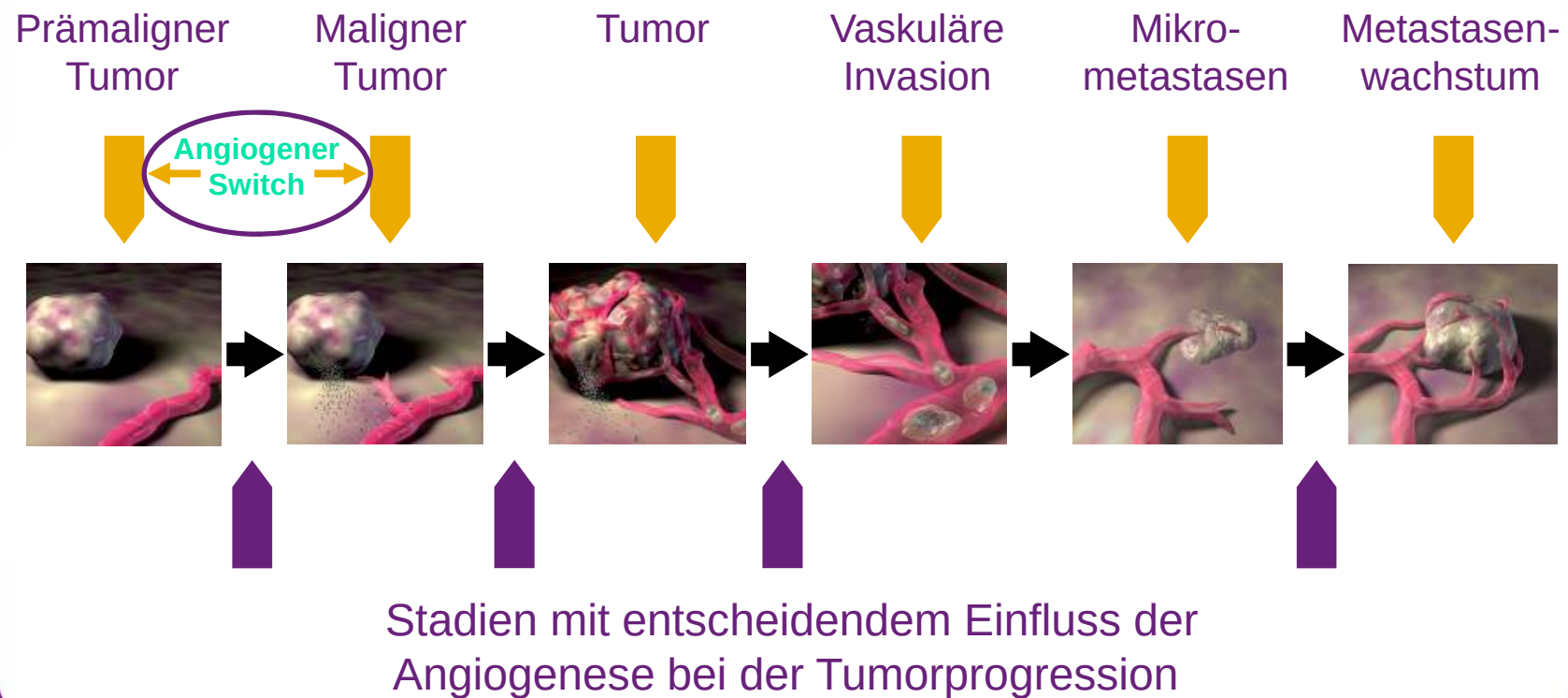
Bei Mutation des KRAS Gens ist das RAS Protein (p21 ras) konstitutionell aktiv – unabhängig von der EGFR Aktivierung.

KRAS Mutationen sind ein frühes Ereignis in der Tumorentstehung. Sie finden sich bei 40 – 45% der kolorektalen Karzinome.

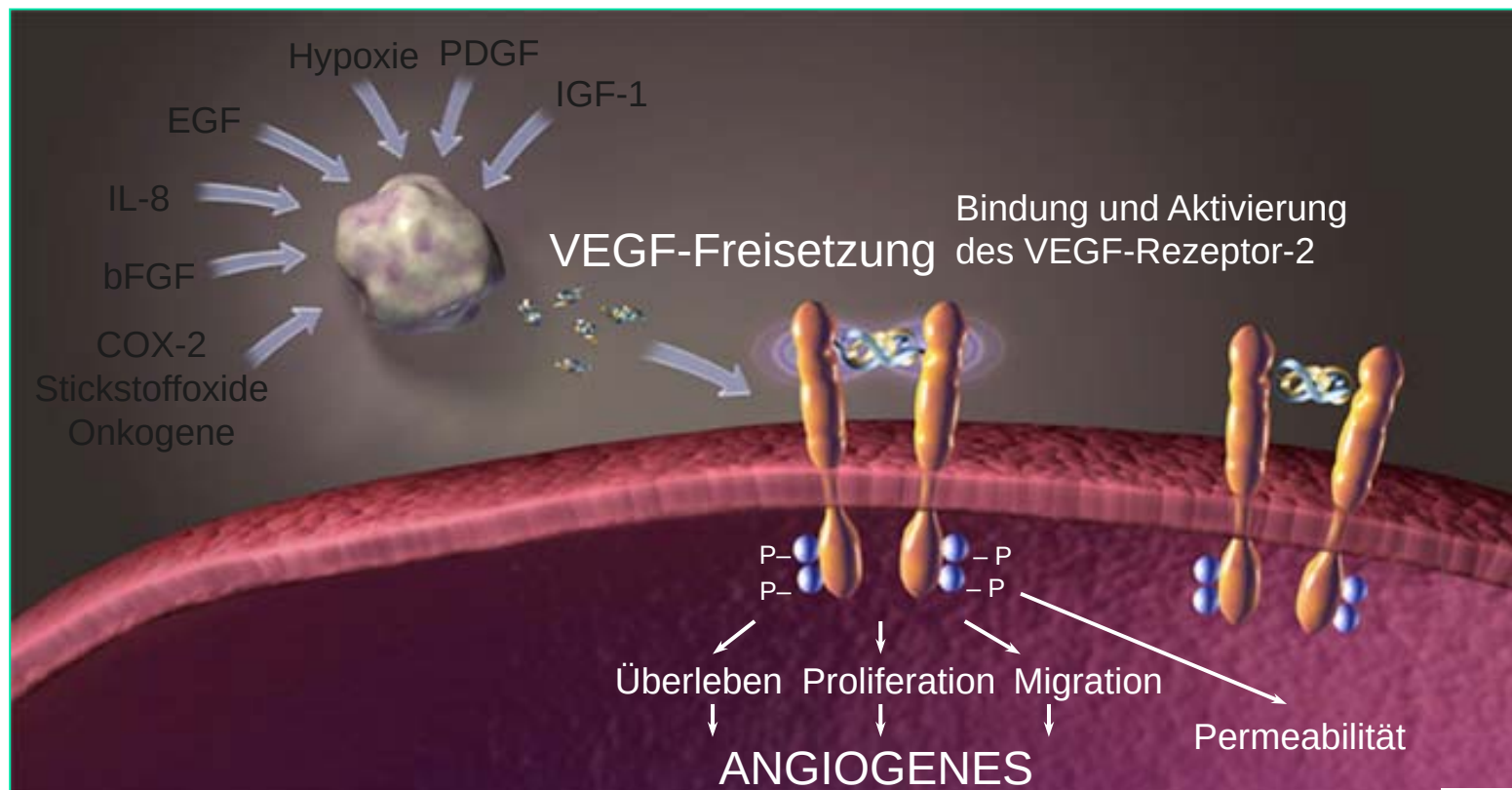
KRAS Mutationen gehen gemeinhin mit schlechter Prognose einher.



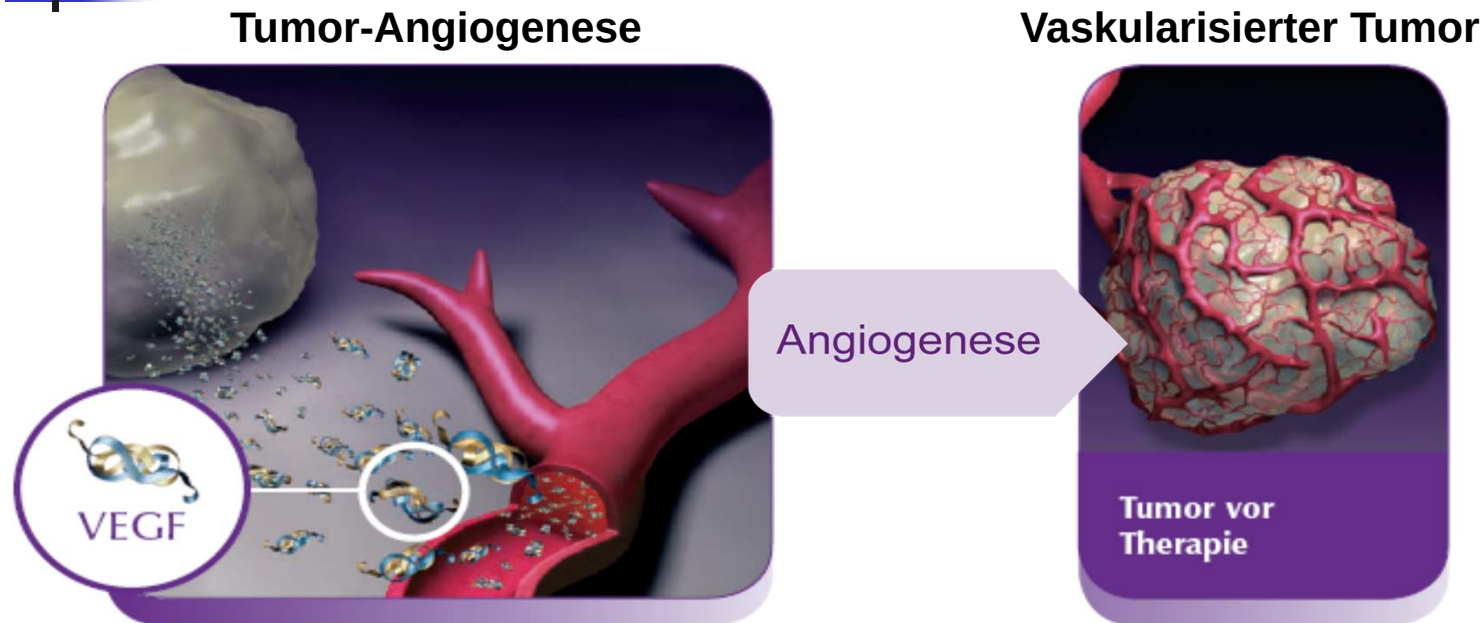
Angiogenese – entscheidend für das Tumorwachstum



VEGF-Freisetzung – gefördert vom Tumor und seiner Umgebung



Schlüsselfaktor VEGF – entscheidend für Angiogenese und Tumorwachstum



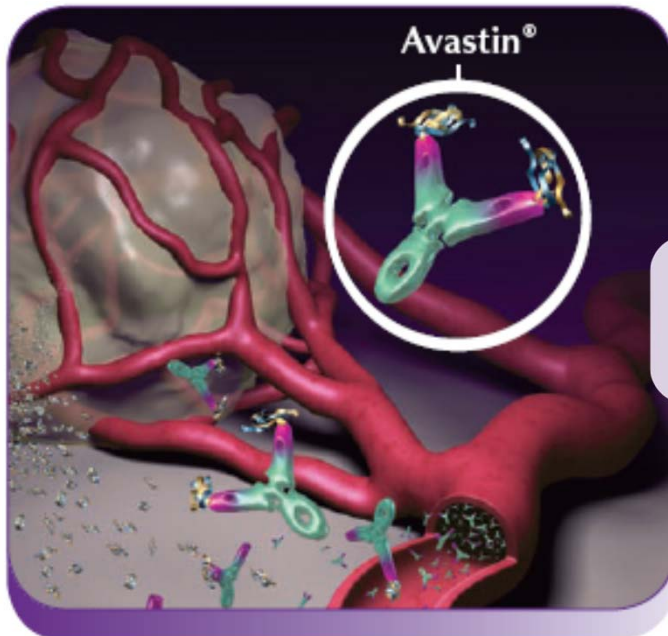
- Ab kritischer Tumor-Größe
Ausschüttung von VEGF:
 - Aussprossung von Gefäßen
 - Vaskularisierung des Tumors

- Tumor ist vaskularisiert,
wächst und metastasiert



Avastin[®] – gezielte VEGF-Hemmung

Avastin[®]



Anti-Angiogenese

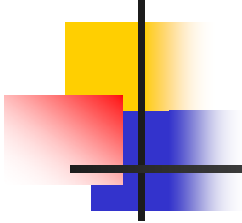
- VEGF-Antikörper fängt gezielt VEGF ab:
 - keine Aussprossung von Gefäßen
 - keine Vaskularisierung des Tumors

Keine Vaskularisierung



- Hemmung von Wachstum und Metastasierung

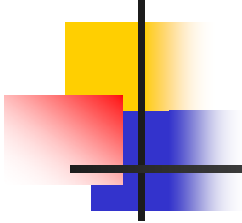




Aktuelle Therapien – multi- / interdisziplinär

Indikation	OP	Chemoth. Immunth. Molekulare Th.	Strahlenth.
UICC Stadium I T1-2, N0, M0	ja	(kurativ)	
Stadium II T3-4, N0, M0	ja (kurativ)	selten (adjuvant)	
Stadium III T1-4, N + , M0	ja (kurativ)	ja (adjuvant)	
Stadium IV T1-4, N0-2, M1	ja (kurativ)	ja (neo-adjuvant) (palliativ) (palliativ)	selten (palliativ)





adjuvante Therapie Stadium III T1-4, N +, M0

	5-Jahresüberleben
Stad. I	> 90%
Stad. II	75-80%
Stad. III N+	<u>50%</u> + 15-20% 5-FU + 6% Oxaliplatin bis ca. +25% Vorteil
Stad. IV	10-15%

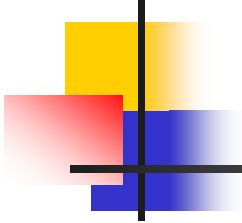


Deutsche S3 Leitlinie 2010

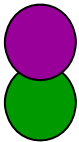
**Bei Pat. mit einem kurativ reseziertem
Kolonkarzinom im *Stadium III* - mit
metastatisch befallenen Lymphknoten –
ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert**

sollte nicht später als 8 (12) Wo. nach der OP beginnen

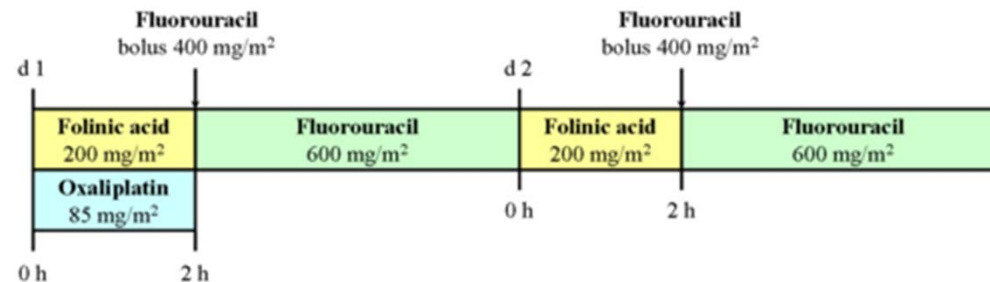




adjuvante Therapie im Stadium III



Beispiel ambulanter Therapieablauf FOLFOX 4 Schema – Wiederholung 14-tägig 12x



!!! Einsatz von monoklonalen Antikörpern – Erbitux oder Vectibix: nein
Avastin: nein

!!! Therapie bei Patienten > 70 J ? ja, aber besser kein Oxaliplatin



adjuvante Chemotherapie Stad. II

T3- 4 , N0, M0

- Studie hat einen 5-Jaresüberlebensvorteil mit 5-FU von 2,9 % gebracht
77,4 versus 80,3% ???

Primäre Empfehlung - nein !

Nebenwirkung der Chemotherapie

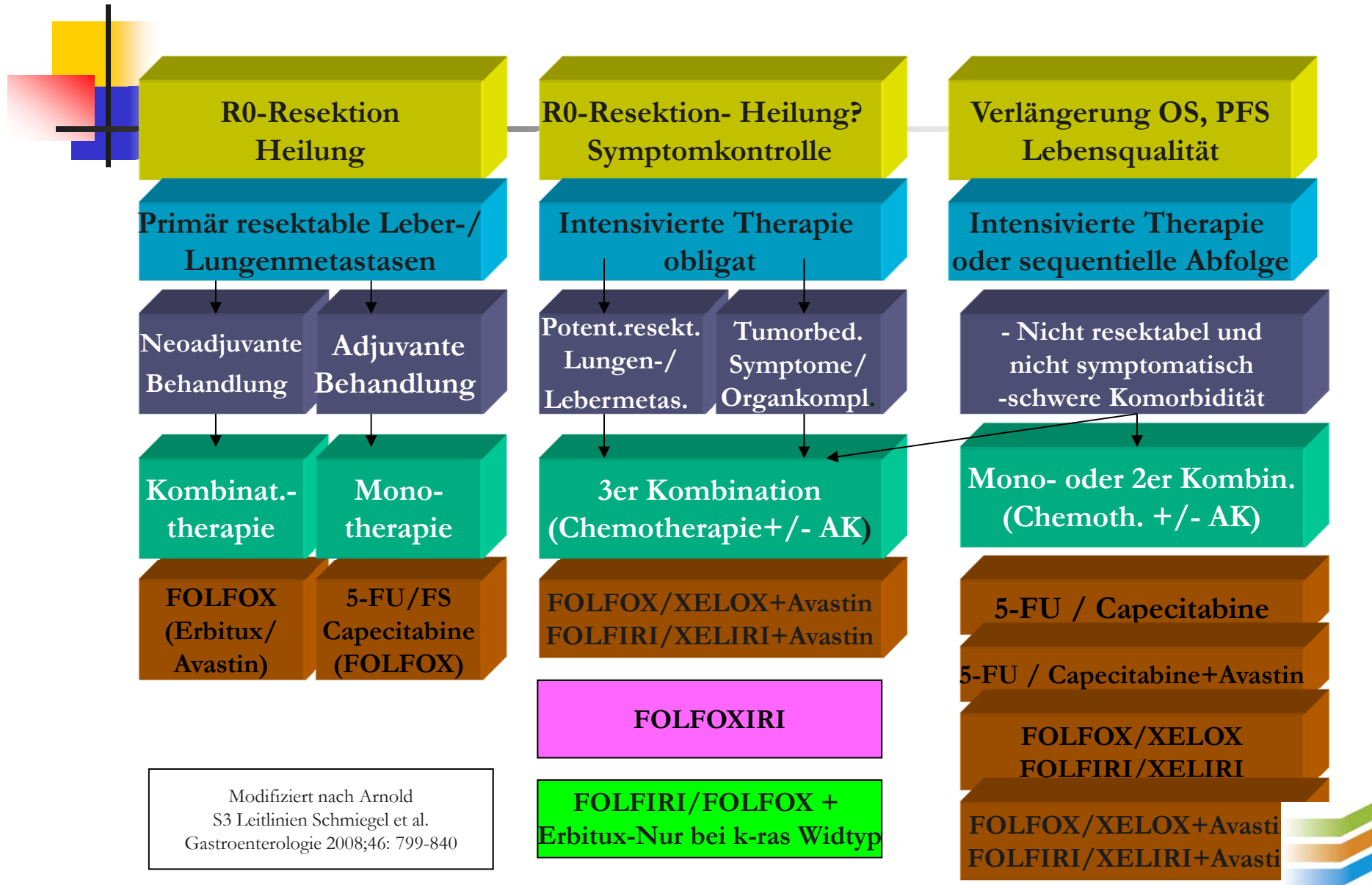
Risikoprofil- Faktoren die für eine Therapieentscheidung sprechen können

- Differenzierungsgrad G1-G3
- Gefässeinbruch
- Tumorperforation
- grosser Tumor T4
- < 12 Lymphknoten entfernt
- Tumormarker CEA erhöht

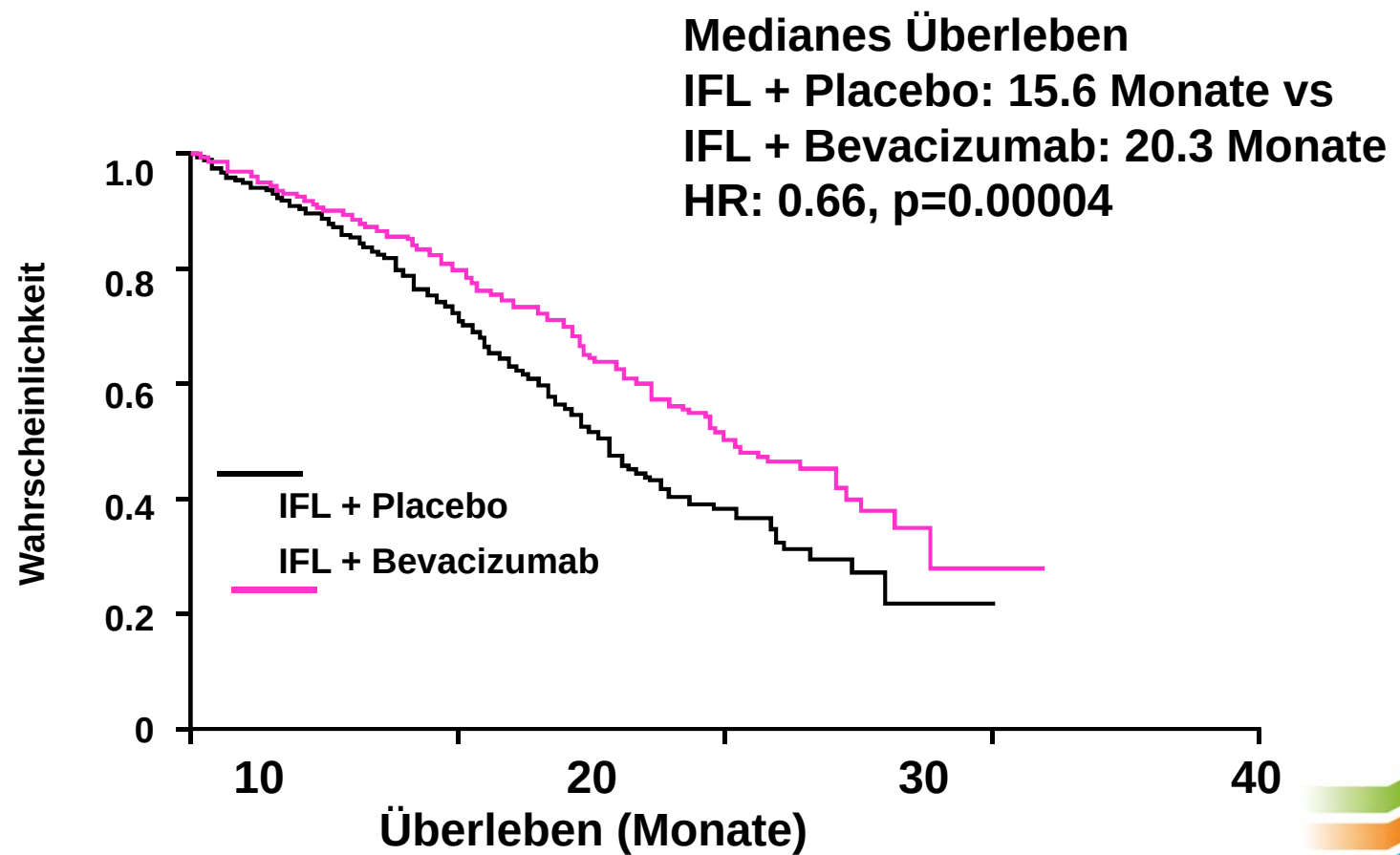
wenn mehrere Risikifaktoren vorliegen kann eine Therapie erfolgen, dann aber wie im Stadium III in Kombination 5-FU + Oxaliplatin. z.B. FOLFOX 4



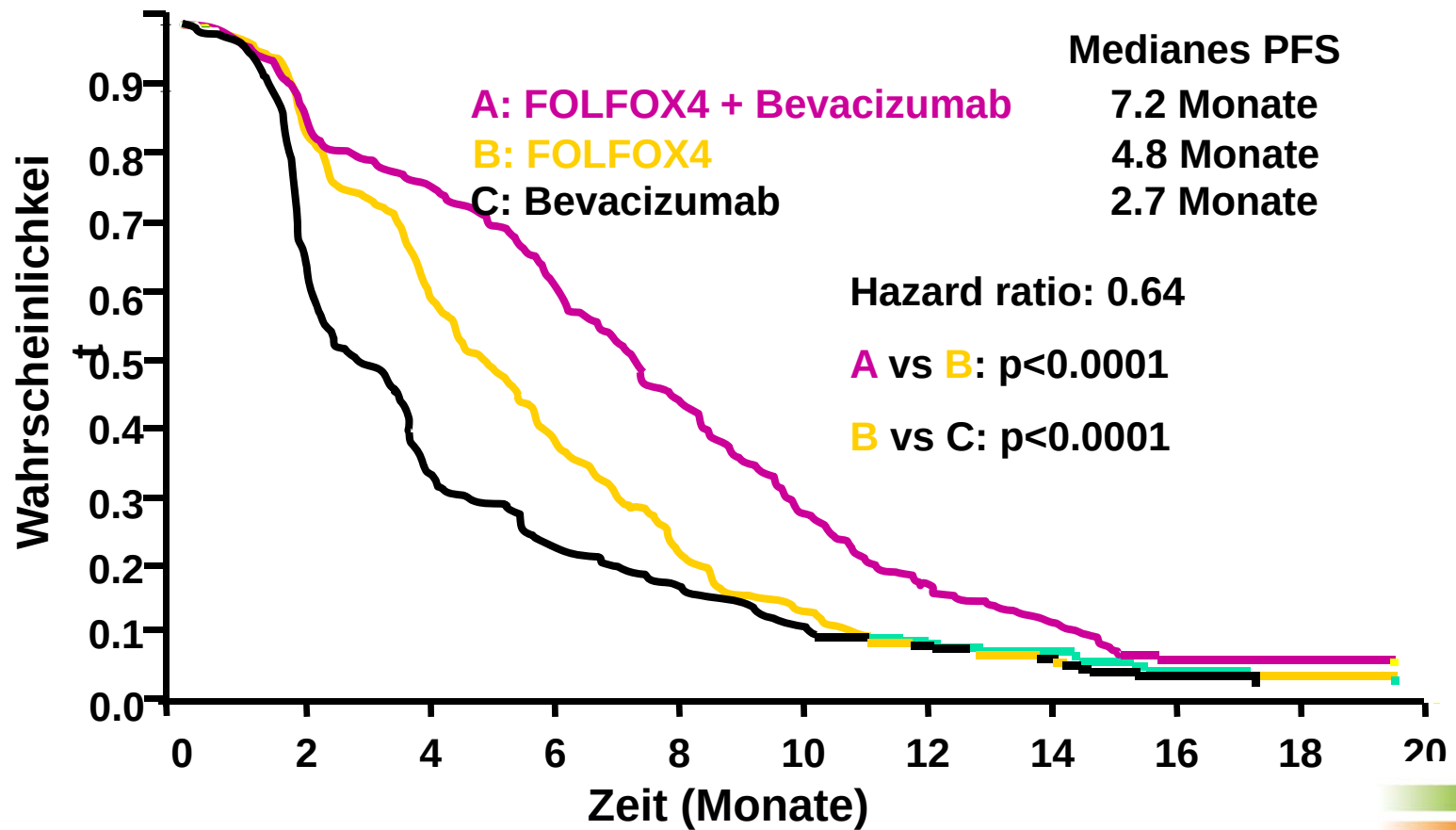
Stad. IV - Therapie des metastasierten Kolonkarzinom

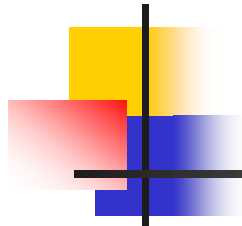


IFL +/- Bevacizumab beim mCRC: Gesamtüberleben



2nd line Bevacizumab + FOLFOX: Progressionsfreies Überleben





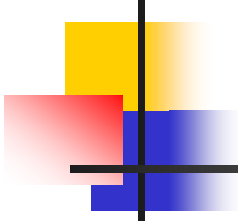
Lebermetastasen

	Resektion(n)	5-JÜR %	ohne Resektion(n)	5-JÜR %
Adson	141	25 %	70	< 5 %
Stangl	266	41 %	677	< 1 %
Scheele	226	31 %	964	0 %
Kato	585	33 %	178	3,4 %
	ca. 30 %		ca. 2 %	

Ca 15 % der Patienten mit primär inoperablen Lebermetastasen sind nach einer z.B. oxaliplatinhaltigen Chemotherapie operabel - dann gleiche 5-JÜR wie die primär operierten Patienten (30 %).

Prognosefaktoren ??????





Therapie des Kolonkarzinom - Zusammenfassung

- Operation: fast immer
- Medikamente: 5-FU (Fluorouracil) oder Xeloda – Standard
+ Oxaliplatin und/oder Campto
+ Avastin; k-ras Wildtyp - Erbitux / Vectibix
- adjuvante Chemotherapie:
Stad. III (pos. LK) – ja , II (Risikofaktoren) ?, IV (Metastasen) + / -
Metastasen Leber/Lunge - ja, im Einzelfall Heilung
möglich
- palliative Chemotherapie/ + Antikörper:
generell ja mittlere ÜLZ > 2 Jahre
- Therapie bei älteren Pat. > 70 Jahre : ja, cave Oxaliplatin
- Strahlentherapie: seltener - palliativ



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



**Für weitere Fragen stehe ich
gern zur Verfügung...**

