

Therapiekonzepte Kolorektaler Karzinome



T. Winkler

Chirurgische Abteilung, Barmherzige Brüder Wien,
Leiter Prim.Univ.Prof.Dr. M. Rogy



Therapiekonzepte

⌘ Neoadjuvant

⌘ Adjuvant

⌘ Palliativ

⌘ Studien

⌘ Quiz



Neoadjuvante Therapie

⌘ Ziel:

- ☒ Neoadjuvante Therapie ein inoperables Tumorstadium in ein operables überführen.
- ☒ Veränderung der Zellkinetik → Erniedrigung des Thymidinlabelingindex und postoperativ ein Wachstumsfaktoren vermitteltes rascheres Tumorwachstum verhindert.

⌘ Bei Kolonkarzinom keinen Stellenwert

⌘ Rektumkarzinom:

- ☒ 25Gy zur Verbesserung der Lokalrezidivrate
- ☒ 50Gy zum Downsizing und Downstaging

Chemoradiatio

⌘ Rektumkarzinom (Voraussetzung – TME):

- ☑ UICC I keine neoadj. Therapie
- ☑ Bei Karzinomen im prox. Rektumdrittel Radiatio controversiell
- ☑ Radiotherapie 25Gy: lokal gut operabler Tumor, T3 (oder N+)
Radiochemotherapie: wenn Down-staging und sizing erwünscht (großer, distaler TU, fragliche Resektabilität, <5mm Abstand zur mesorektalen Faszie, fraglich mögliche Sphinktererhaltung)
Radiatio m. CT (Mohiuddin 2000) (Evidence-Level: 4) oder ohne (Mohiuddin 1998) (Evidence-Level: 4)

Rektumkarzinom Algorithmus Kurative Therapie

Rektumkarzinom, M0

MRI
(EUS)

R0-resektabel
MRI " >5mm"

Nicht R0-resektabel,
ODER MRI " <5mm"

oberes Drittel

mittleres und
unteres Drittel

cT1-3

cT1-2

cT3

ODER cT4

(N-)

(N+)

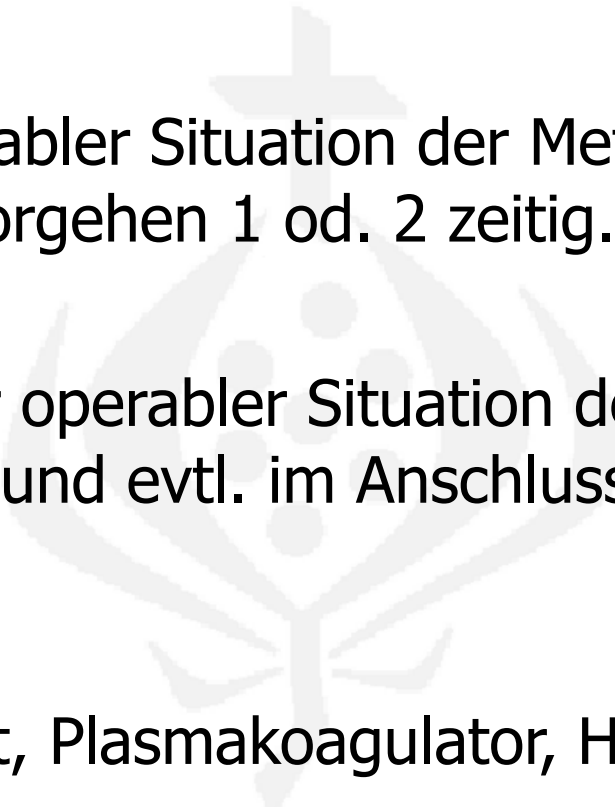
25 Gy* oder RChTh*

RChTh

Operation

UICC IV



- ⌘ Neoadjuvantes Konzept per Definition nicht möglich.
 - ⌘ Bei primär operabler Situation der Metastasen primär chirurgisches Vorgehen 1 od. 2 zeitig.
 - ⌘ Bei nicht primär operabler Situation der Metastasen, pall. Chemotherapie und evtl. im Anschluss chirurgische Sanierung.
 - ⌘ Lokal evtl. Stent, Plasmakoagulator, Hartmann.
- 

Therapiekonzepte

⌘ Neoadjuvant

⌘ Adjuvant

⌘ Palliativ

⌘ Studien

⌘ Quiz



Adjuvante Therapiekonzepte I



- ⌘ Vorraussetzung chirurgische R0! Sanierung
- ⌘ UICC I keine weitere Therapie
- ⌘ UICC II (T4, vaskuläre Invasion, perineurale Ausbreitung, St.p. Ileus od. Perforation), DF/OAS ↑, 5FU/LV

Adjuvante Therapiekonzepte II



- ⌘ UICC III MOSAIC randomisierten Studie, 2246 Patienten; FOLFOX signf. Verb. d. 3a DFS vergl. Mit FU/LV (78,2 vs. 72,9%), aber Neurotoxizität.
- ⌘ X-ACT-Studie Capecitabin DFS u. OAS gleich 5FU/LV bessere Verträglichkeit.
- ⌘ Rektumkarzinom: Postoperative Radiatio ist der präoperative Therapie weit unterlegen.

Therapiekonzepte

⌘ Neoadjuvant

⌘ Adjuvant

⌘ Palliativ

⌘ Studien

⌘ Quiz



Chirurgisch / endoskopisch



⌘ Chirurgisch:

- ☑ Kontinuitäts-, kontinenzzerhaltend

- ☑ Diskontinuitätsoperation

⌘ Stent, Kryo-, Elektro- und Laserkoagulation

Strahlentherapie

⌘ Rektumkarzinomrezidiv:

- ☑ tele- oder brachytherapeutische (20-40 Gy in 2-3 Wo)
- ☑ Verhinderung einer kompl. Stenosierung
- ☑ Reduktion der Tumormassen
- ☑ deutliche Schmerzlinderung bei präsakralen Tumorrezidiven oder bei manifester ossärer Metastasierung in 75%, QOL ↑

Chemotherapie



⌘ FOLFOX/FOLFIRI

⌘XELOX/XELIRI

⌘Xeloda

⌘(Tomudex)

Targeted Therapy

- ⌘ BOND-studie (Kombination von Cetuximab und Irinotecan) eine Ansprechrate von 23% und eine Tumorkontrollrate von 55% in der third-line Therapie.
- ⌘ Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab beim metastasierten kolorektalen Karzinom:
 - ⊞ IFL ↔ IFL und Avastin Verbesserung PFS 4,5 Mo
 - ⊞ Second-line Therapie Bevacizumab und FOLFOX 4 PFS von 2,5 Mo (TREE 2 Studie)

Palliative Therapie



- ⌘ Metastasen Chirurgie insbes. von Leber- und Lungenmetastasen ist sinnvoll und verlängert DFS und OAS
- ⌘ Postoperative Strahlentherapie bei R1/2 Resektionen.

Therapiekonzepte

⌘ Neoadjuvant

⌘ Adjuvant

⌘ Palliativ

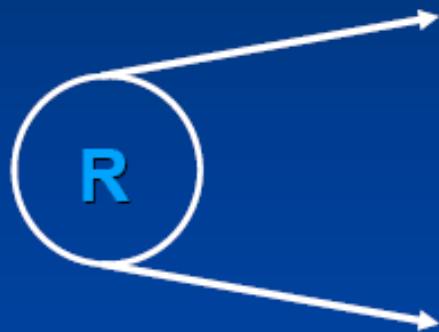
⌘ Studien

⌘ Quiz



FOLFOXIRI vs. FOLFIRI 1st-line in ACC: Gruppo Oncologico Nord Ovest

(n=244)

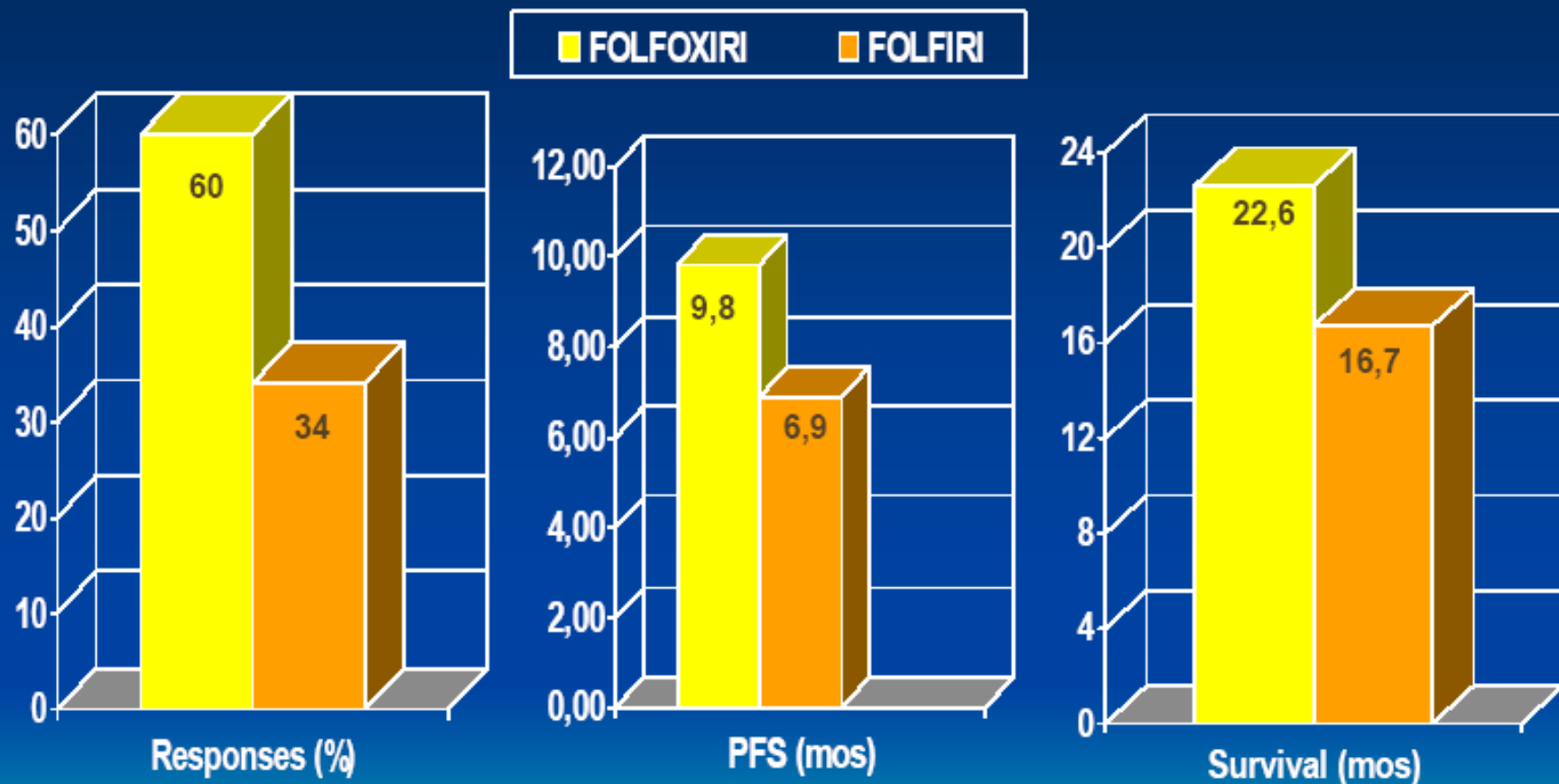


Irino 165/m²
Oxali 85/m²
L-LV 200/m²
5-FU 3200mg/m² for 48h

FOLFIRI

- Rationale: Excellent activity of FOLFOXIRI in phase I/II trials
- Aim: Confirm activity & treatment tolerance in a phase III trial

FOLFOXIRI vs. FOLFIRI 1st-line



Toxicity profile (SAEs):

Neutropenia	20 vs. 12%	Emesis	2 vs. 7%
Sensory PNP	20 vs. 0%	Stomatitis	3 vs. 5%

Zusammenfassung

FOLFOXIRI vs. FOLFIRI 1st-line Conclusions

Significantly higher RR ($p=.0002$), PFS ($.0006$) & survival ($p=.0.02$) in favour of FOLFOXIRI

Secondary liver resections became feasible in 36/81 (44%) vs. 12/81 (14.8%) liver only mCC patients.

FOLFIRI or FOLFOX ± cetuximab in mCRC

CALGB 80203 preliminary results

- **Phase: originally III, redesigned as phase II due to poor recruitment**
- **Patients: n=239 (original target 2,200; no EGFR status requirement)**
- **Regimen: FOLFIRI or FOLFOX ± cetuximab**
- **Primary endpoint: OS**

FOLFIRI or FOLFOX ± cetuximab in mCRC Treatment Results:

- Currently, median follow-up is 16 months; 18 months required for mature PFS, 36 months for mature OS data

Parameter	FOLFIRI	FOLFIRI+ cetuximab	FOLFOX	FOLFOX+ cetuximab	combined Chemo	Chemo+ cetuximab
RR (%)	36	44	40	60	38	52
PFS (months)	8.4	10.6	9.8	8.2	9.4	8.5
OS (months)	18.5	NR	20.8	NR	16.9	NR

- Toxicity was similar in all 4 arms

Addition of cetuximab to either regimen seems to increase RR, PFS & response duration did not appear different in this analysis.

Bevacizumab improves outcome of patients with mCRC treated with IFL independent of baseline risk

- Retrospective analysis of patients from the registration trial (Hurwitz et al, NEJM 2004)
- OS (table below) and PFS were significantly longer in the IFL/bevacizumab groups compared with the IFL/placebo groups, as well as in the lower compared with the higher risk groups in both arms

Risk group	IFL/placebo		IFL/bevacizumab	
	n	OS (months)	n	OS (months)
Low	128	19.81	105	25.72
Intermediate	243	15.28	250	20.14
High	40	10.41	43	14.26

- The analysis supports previous analyses showing that adding bevacizumab to IFL improves OS independent of baseline patient risk

Bevacizumab plus irinotecan- and oxaliplatin-containing regimens: conclusions

- Bevacizumab combined with first-line FOLFIRI and oxaliplatin-containing regimens is effective for the treatment of patients with metastatic CRC
- Therapy is generally well tolerated, with the main adverse events being attributable to the regimen with which bevacizumab is combined
- Roche-sponsored phase III trial NO16966 will produce definitive data regarding the efficacy and safety of bevacizumab with XELOX and FOLFOX during 2006

Laparoskopische Resektionen bei CRC - eigenes Patientengut

- ⌘ Zw. 02 u. 05 63 Pat. (med. 73; 30-92)
- ⌘ Alle Pat. neoadj. RCHT und adj. CHT im Stadium UICC II/III.
- ⌘ 10 Umstiege (anfänglich), 3 Kompl.
- ⌘ Optimal track surgery
- ⌘ Spitalsaufenthalt 13d.
- ⌘ Weniger Schmerzen, kürzerer Spitalsaufenthalt, vergleichbar mit offener Methode vom onkologischen Aspekt (16,6 LK). Niedrige Komplikationsrate in den letzten bd. Jahren.

Therapiekonzepte

⌘ Neoadjuvant

⌘ Adjuvant

⌘ Palliativ

⌘ Studien

⌘ Quiz



Fall 1



- ⌘ 66 jähriger Pat. seit Monaten bei bek. Noduli Blutungen und zuletzt dünnkalibrigen Stuhl.
- ⌘ Blande Familienanamnese.
- ⌘ Letzte Behandlung mit Zäpfchen und Salbe.
- ⌘ Rektal dig. war Untersuchung sehr schmerzhaft, deswegen nie richtig vorgenommen.
- ⌘ Noch nie Koloskopie.
- ⌘ Koloskopie N. recti b. 7cm
- ⌘ CT staging o.B., Tu marker leicht erhöht.

MR kleines Becken



- ⌘ Mehrere vergrößerte LK nicht eindeutig pathologisch, G2, T3
- ⌘ Endosonographie notwendig?
- ⌘ Therapiekonzept?

Therapie



- ⌘ Langzeitbestrahlung mit 50Gy nach 6Wo TVR.
- ⌘ Histo: G3, pT3, pN0.
- ⌘ Therapiekonzept richtig?, weitere Therapie?

Fall II



- ⌘ 79 jähriger Pat., seit Monaten Subileus. Nun im Vollbild des Ileus, blande Anamnese, diskrete Anämie, Gewichtsverlust.
- ⌘ Coloskopie großer tumoröser Prozess in der li Flexur / distales Transversum.
- ⌘ CT großes Karzinom mit Infiltration des Magens. Ausweitung des rechten Hemicolons bis auf 18cm! Kein Hinweis auf Fernmetastasen.
- ⌘ Therapie?

Therapie



⌘ Erweiterte Hemicolektomie re und atypische en bloc Mageresektion, Ileodendostomie.

⌘ Histo: UICC II, G2, pT4, R0

⌘ Therapiekonzept richtig? weitere Therapie?

Fall III



- ⌘ 65 jährige Patientin mit synchronen Lebermetastasen in bd. Leberlappen.
- ⌘ Lokal weit fortgeschrittenes, stenosierendes Rektumkarzinom bei 5cm.
- ⌘ Therapie?

Therapie



- ⌘ Stent, Plasmakoagulator, Hartmannsituation.
- ⌘ Palliative Chemotherapie.
- ⌘ Partial response mit Verschwinden der Lebermetastasen im re Leberlappen, (CT und MR).
- ⌘ Restaging: MR T3, N1
- ⌘ Therapie?

Therapie



⌘ TVR

⌘ Hemihepatektomie li synchron od. metachron?

⌘ Therapiekonzept richtig, weitere Therapie?

An aerial photograph of a city, likely Vienna, showing a dense urban landscape with numerous buildings and red-tiled roofs. In the foreground, a large, light-colored building with a prominent tower is visible. A white rectangular box with black text is overlaid on the center of the image.

Herzlichen Dank