

Kolorektales Karzinom

R.Wiest M.D.
UVCM
Inselspital, Bern

KLINIK UND EPIDEMIOLOGIE

Häufigkeit des kolorektalen Karzinoms

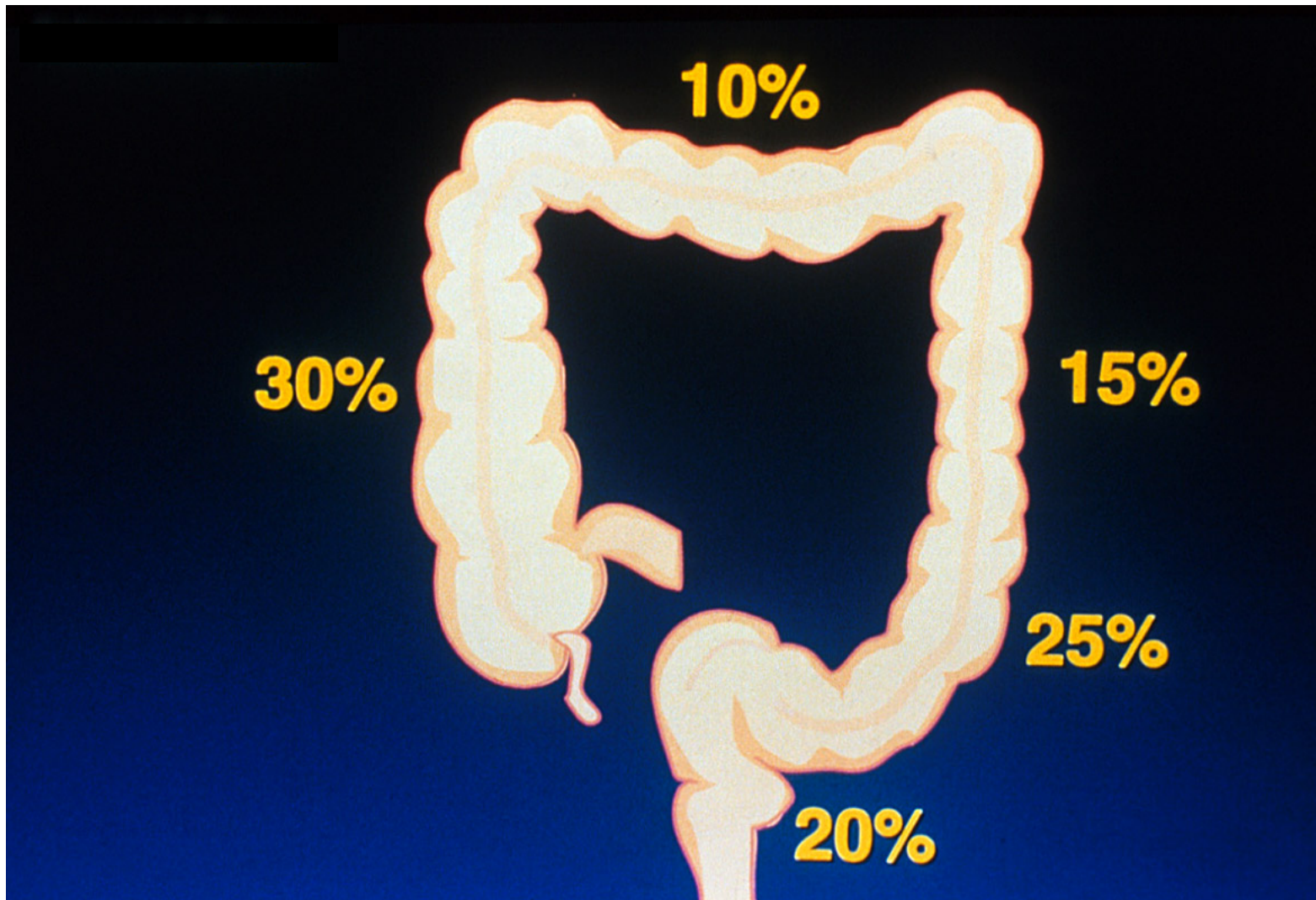
- Deutschland: ca. 70 000 Neuerkrankungen
 - meist > 50. Lebensjahr
 - Häufigkeit seit ca. 1960 verdreifacht
- Zweithäufigster Krebs bei Frauen (nach Brustkrebs) und Männern (nach Prostatakrebs)
- Individuelles Lebenszeitrisiko ca. 6%

Die klinischen Manifestationen des Kolonkarzinoms variieren in Abhängigkeit von der Lokalisation

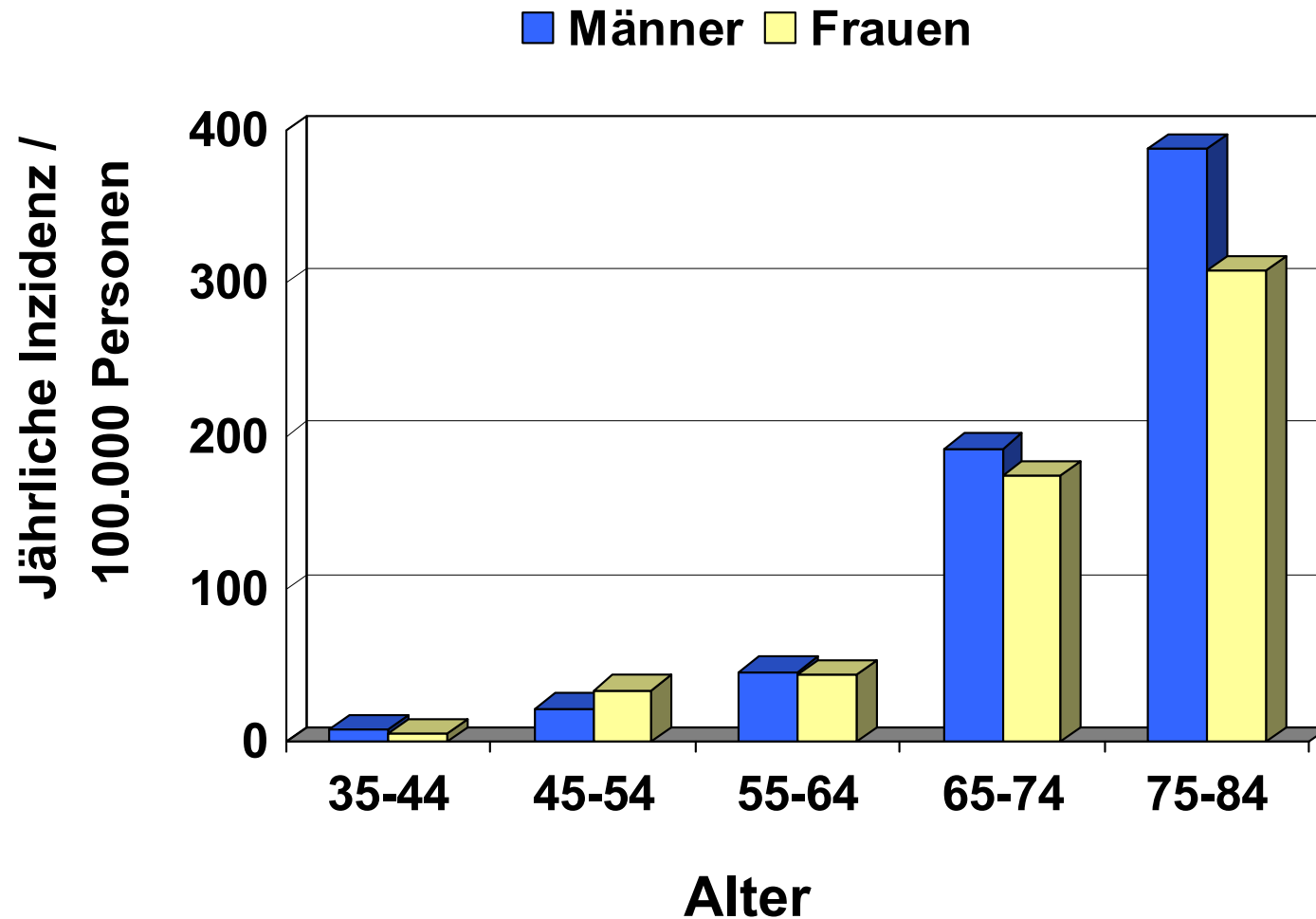
	Sichtbare Blutungen	Veränderte „Stuhlge- wohnheiten“	Obstruktion	Okkultes Blut
Rechtes Kolon	∅ oder +	∅	∅ oder +	++
Transv. Kolon	+	+	++	+
Sigmoid. Kolon	++	++	+	∅ oder +
Rektum	+++	+++	∅ oder +	∅

Allgemeinsymptome: Gewichtsabnahme, Kachexie

Lokalisation des Kolonkarzinoms

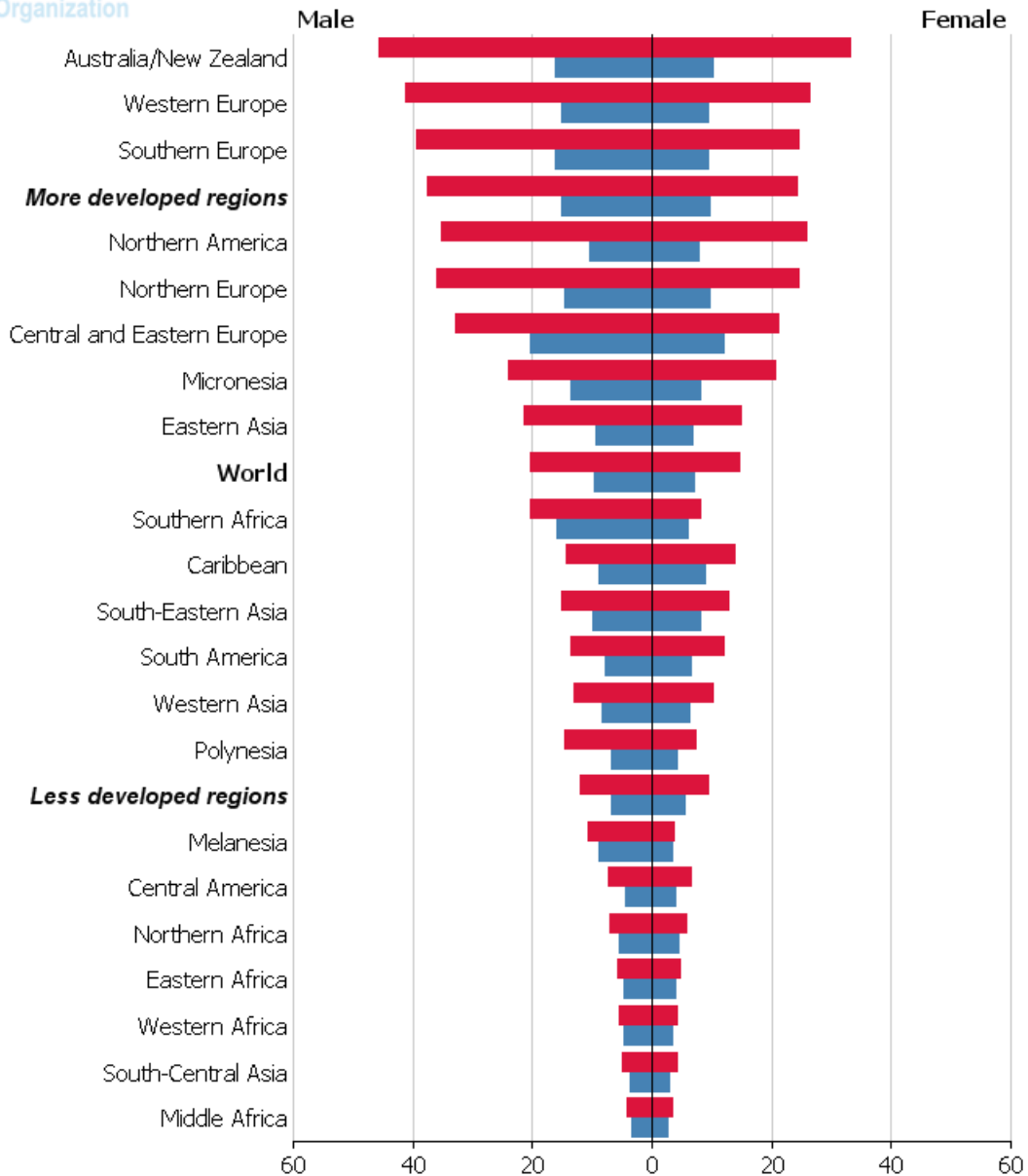


Die Inzidenz des Kolorektalen Karzinoms wächst mit dem Alter





Inzidenz und Mortalität beim KRK

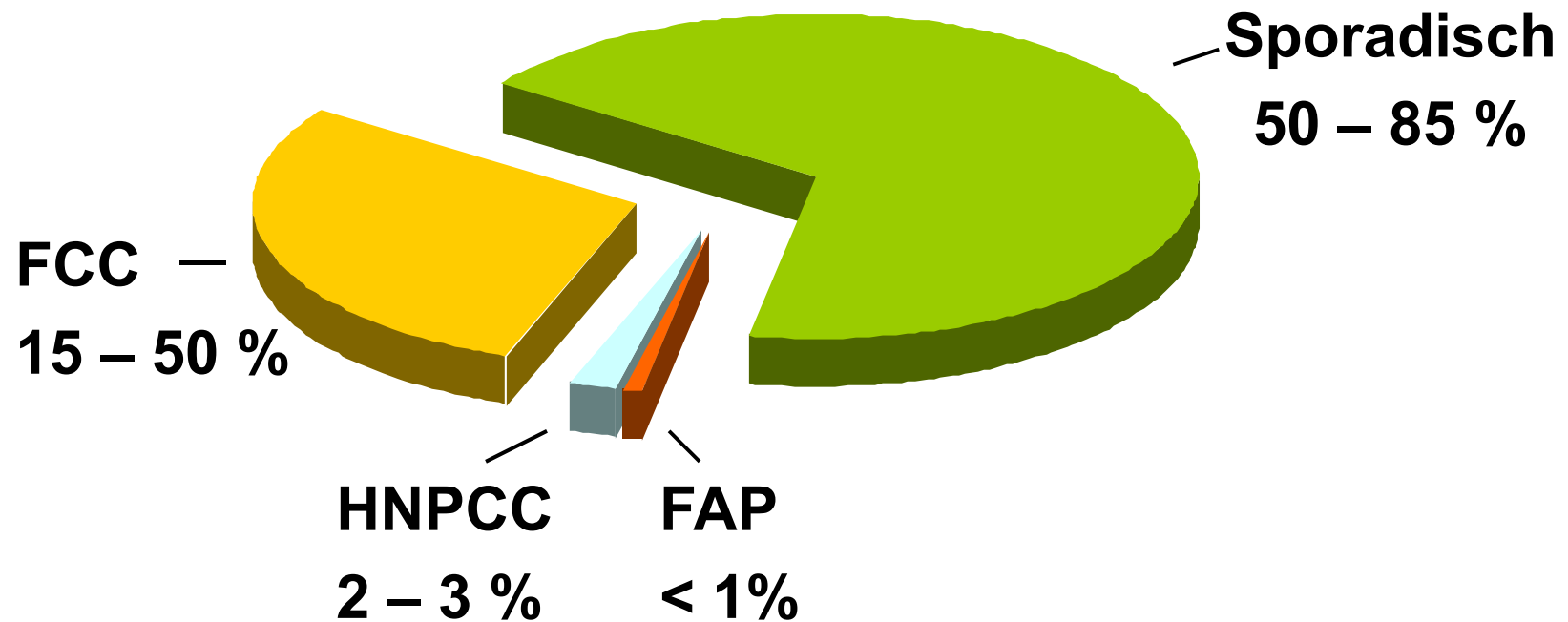


■ Incidence
■ Mortality



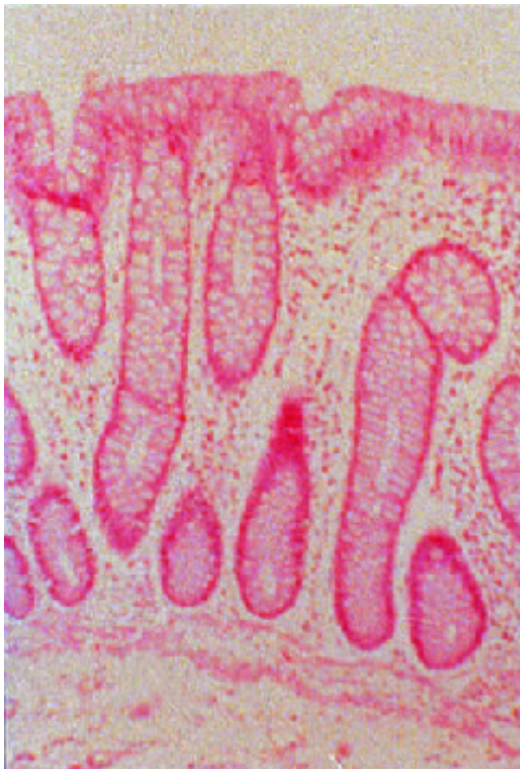
EINTEILUNG UND GENETIK

Arten des Kolorektalen Karzinoms

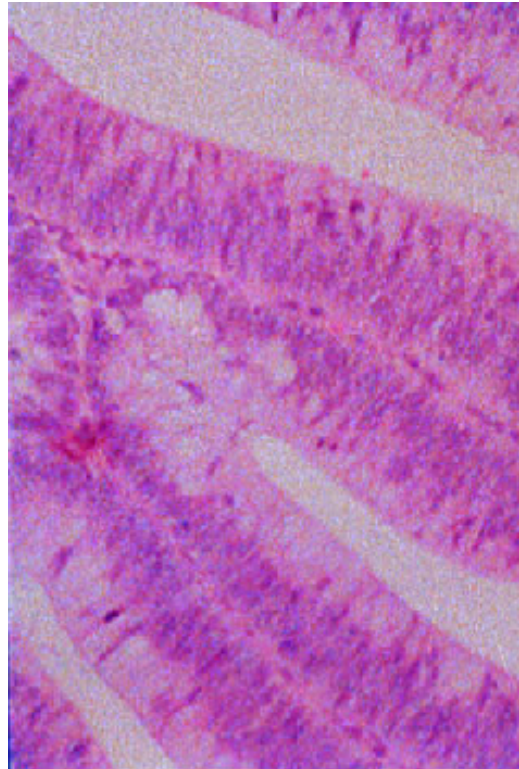


Die Kolonmukosa zeigt progressive strukturelle Änderungen im Übergang zu gut- und bösartigen Neoplasien

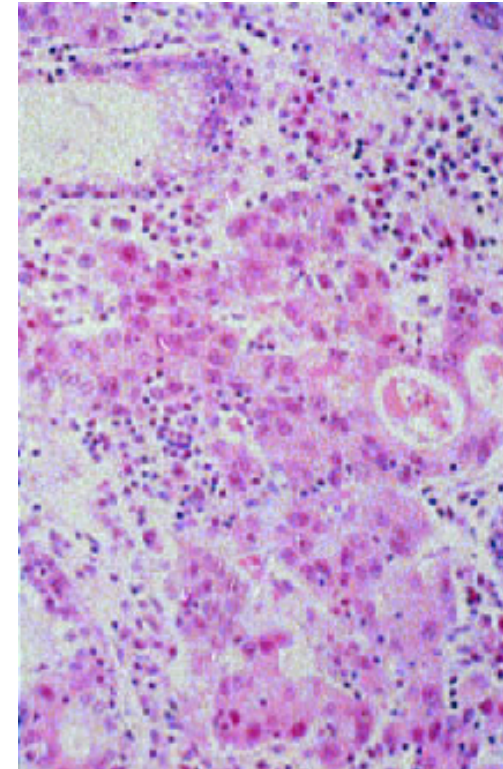
Normal



**gutartiges
Adenom**

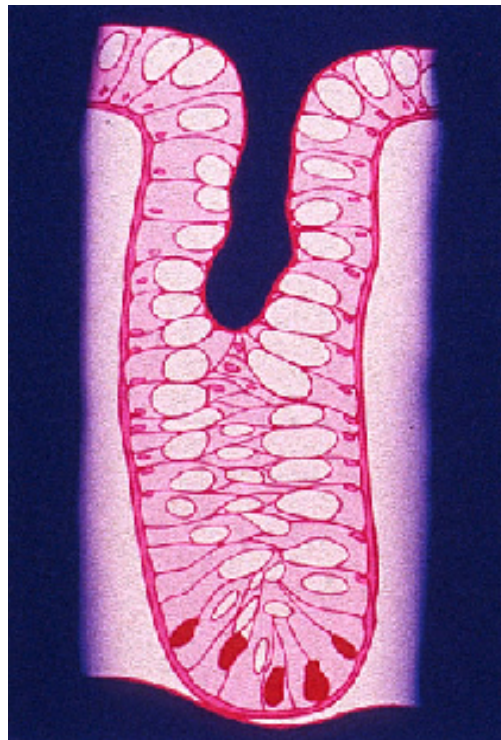


**invasives
Karzinom**

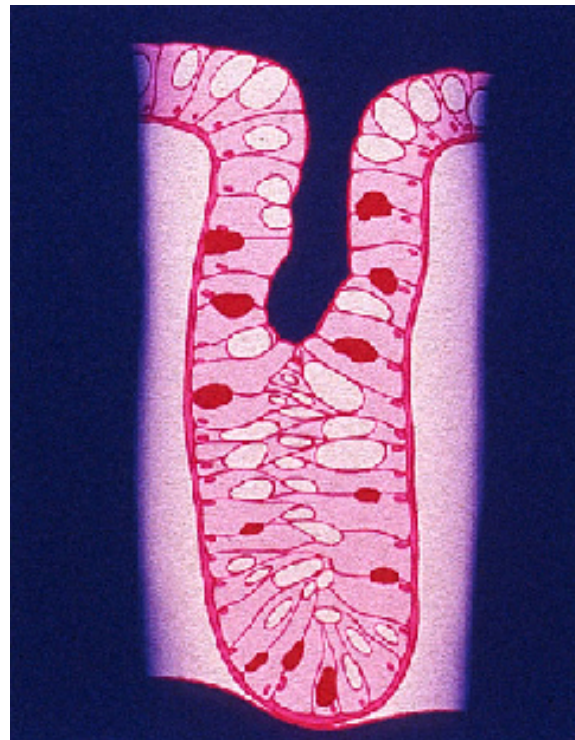


Adenom-Entwicklung

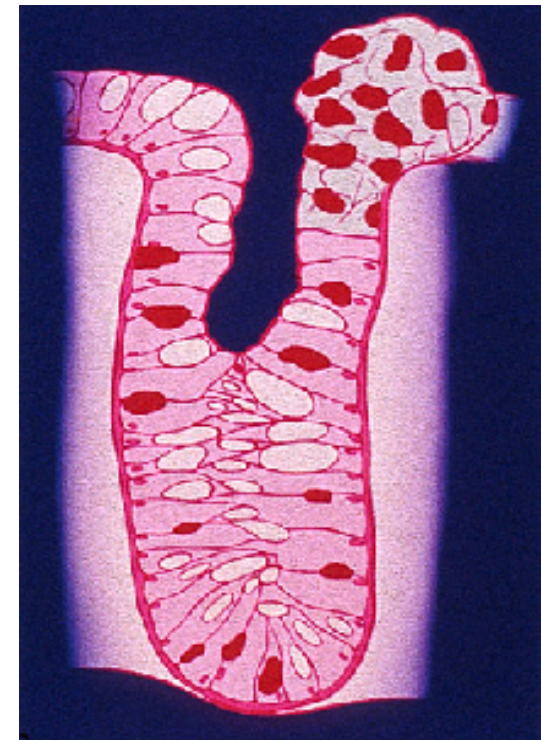
Normal



Hyperproliferation

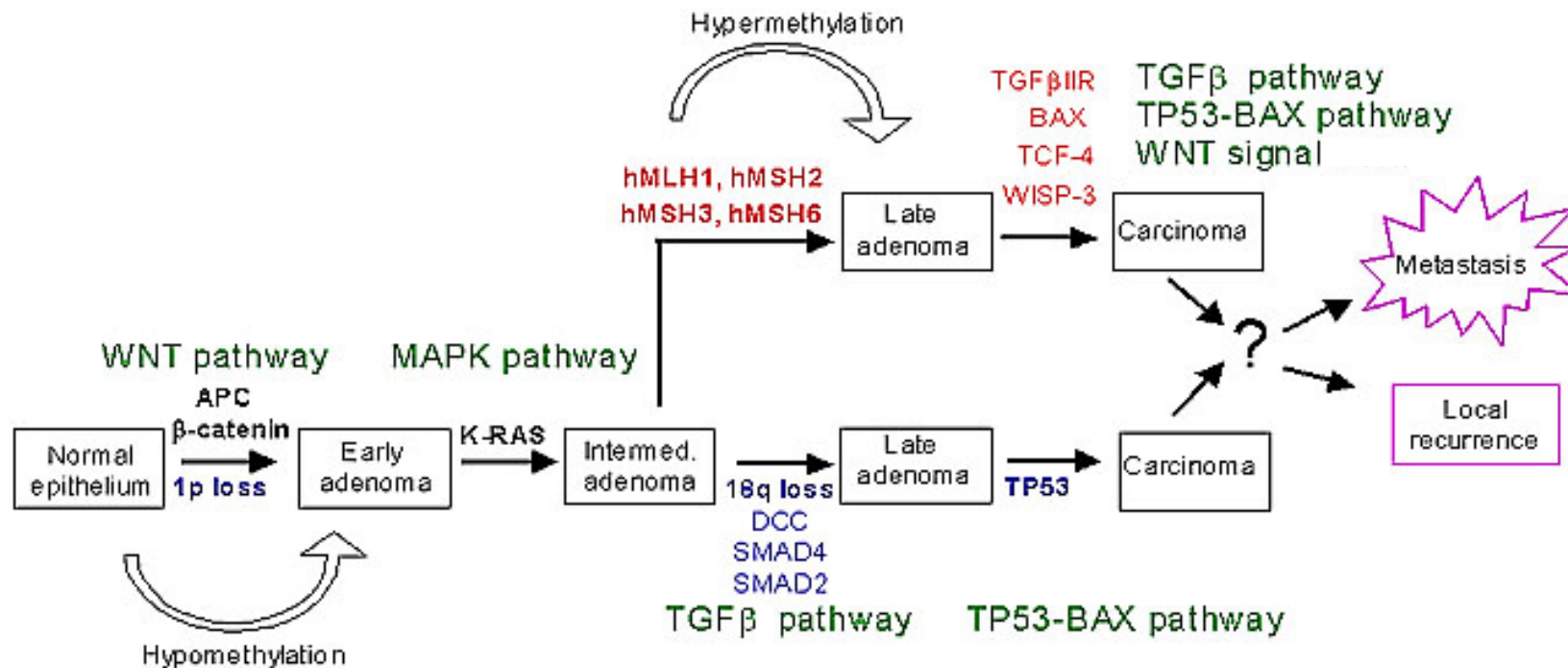


Adenom



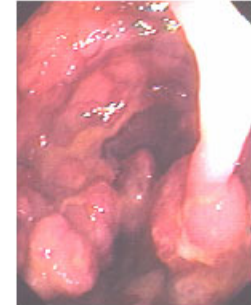
Adenom - Karzinom - Sequenz

Microsatellite instable (MSI) tumors



Chromosome instable (CIN) tumors

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)



- **Obligate Präkanzerose**
- **Klassische Form oder attenuierte Form**
- **Erste Adenome treten normalerweise im 2. Lebensjahrzehnt auf**
- **Im mittleren Alter von 36 Jahren ist mit einem Karzinom zu rechnen**

Vor welchem Alter ist das Auftreten von Dickdarm-Krebs hinweisend für erblichen Darmkrebs, unabhängig von der Familienanamnese ?

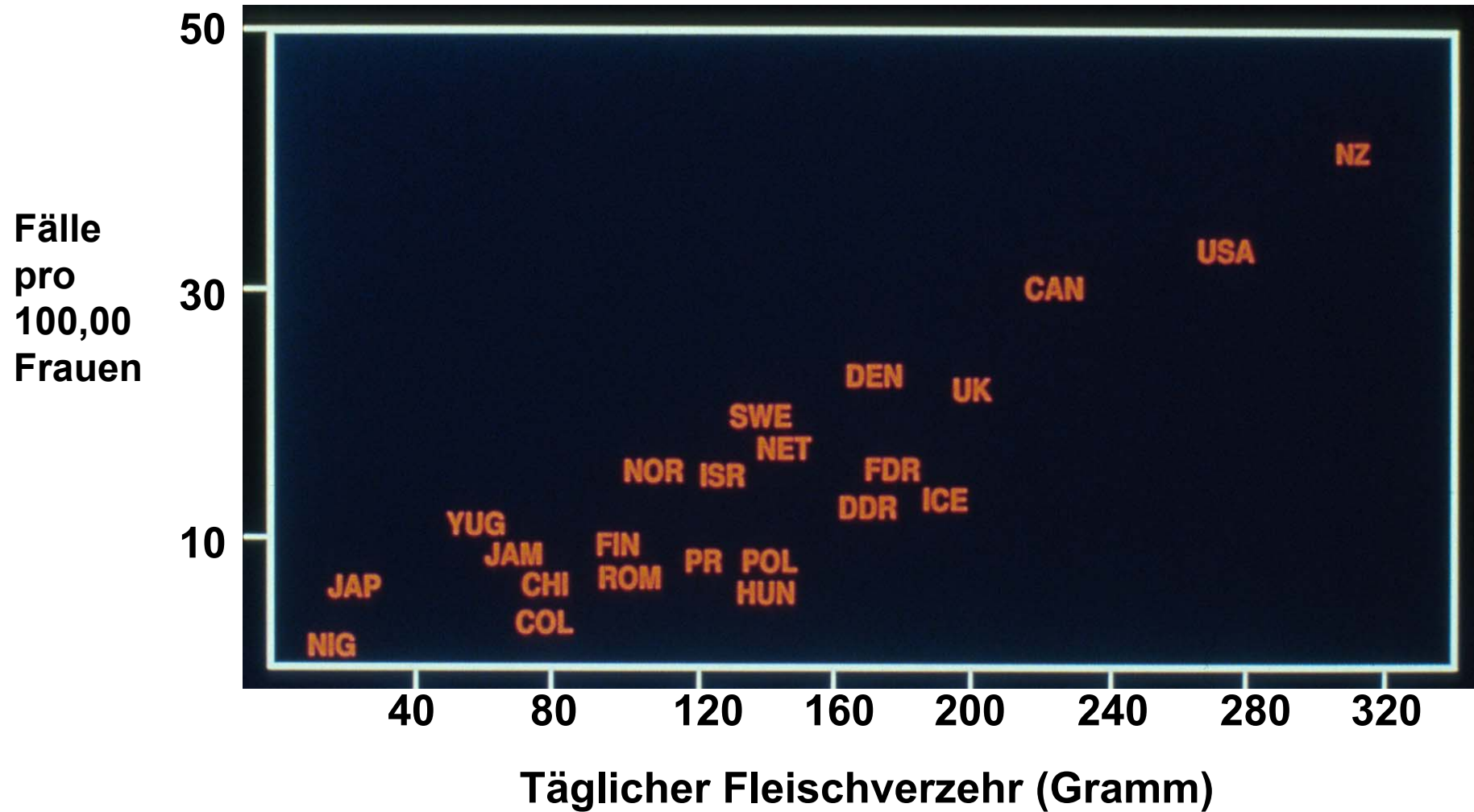
- a) 90 Jahre**
- b) 80 Jahre**
- c) 70 Jahre**
- d) 60 Jahre**
- e) 50 Jahre**

Hereditäre Non-Polyposis-Colorektale Carcinome (HNPCC)

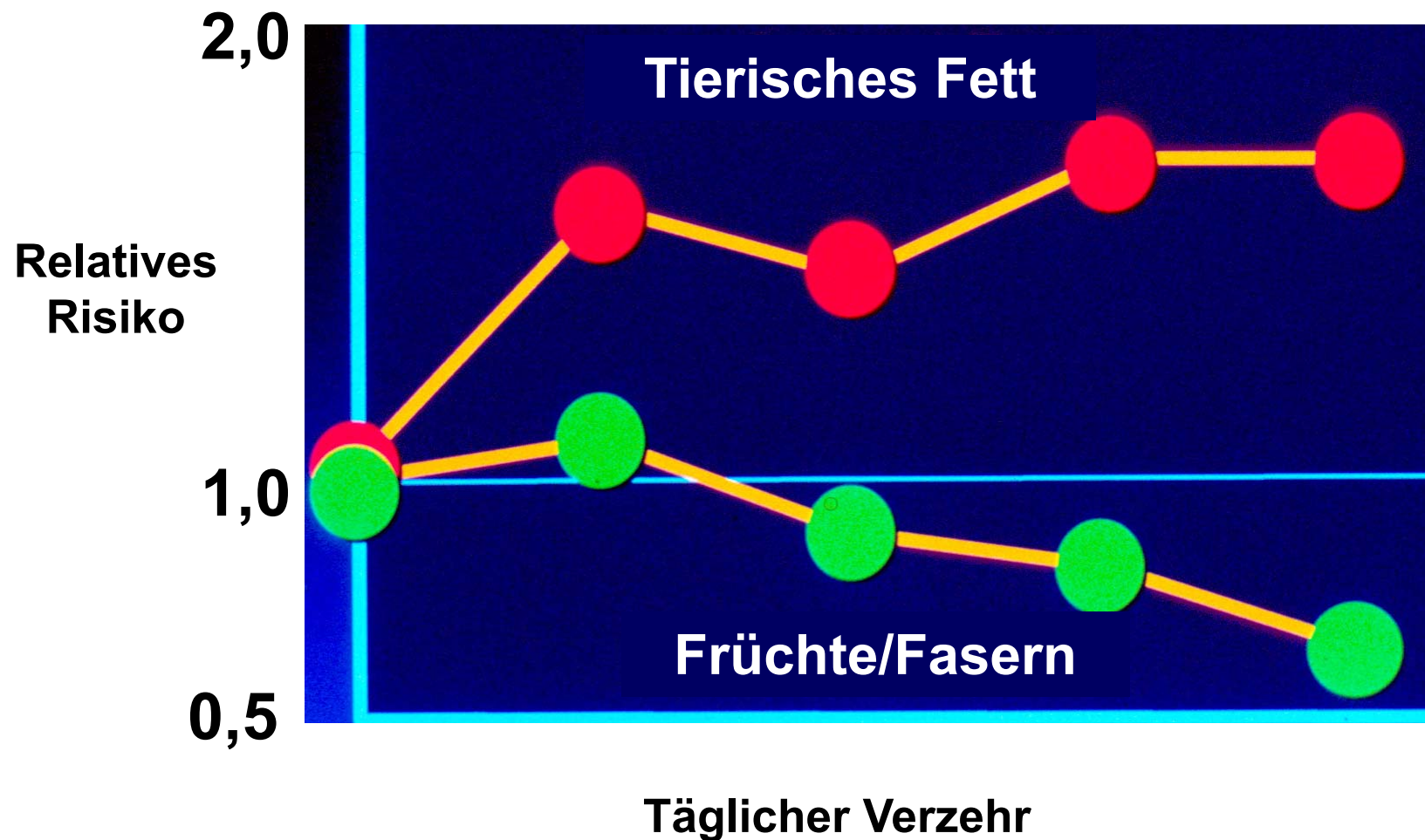
- **Genetischer Defekt in DNA-Reparaturmechanismen**
- **Amsterdam-Kriterien:**
 - ✓ Wenigstens 3 Familienangehörige mit HNPCC-Manifestation
 - ✓ Wenigstens über 2 Generationen
 - ✓ Mindestens ein 1. Grad Verwandtes Familienmitglied
 - ✓ Manifestationsalter < 50. Lebensjahr
 - ✓ Keine FAP
- **Lebenszeit-Tumorrisiko: 80-90%**
- **Auch erhöhtes Risiko für Endometrium-, Ovar-, Magen-Karzinom**

PRÄVENTION UND FRÜHERKENNUNG

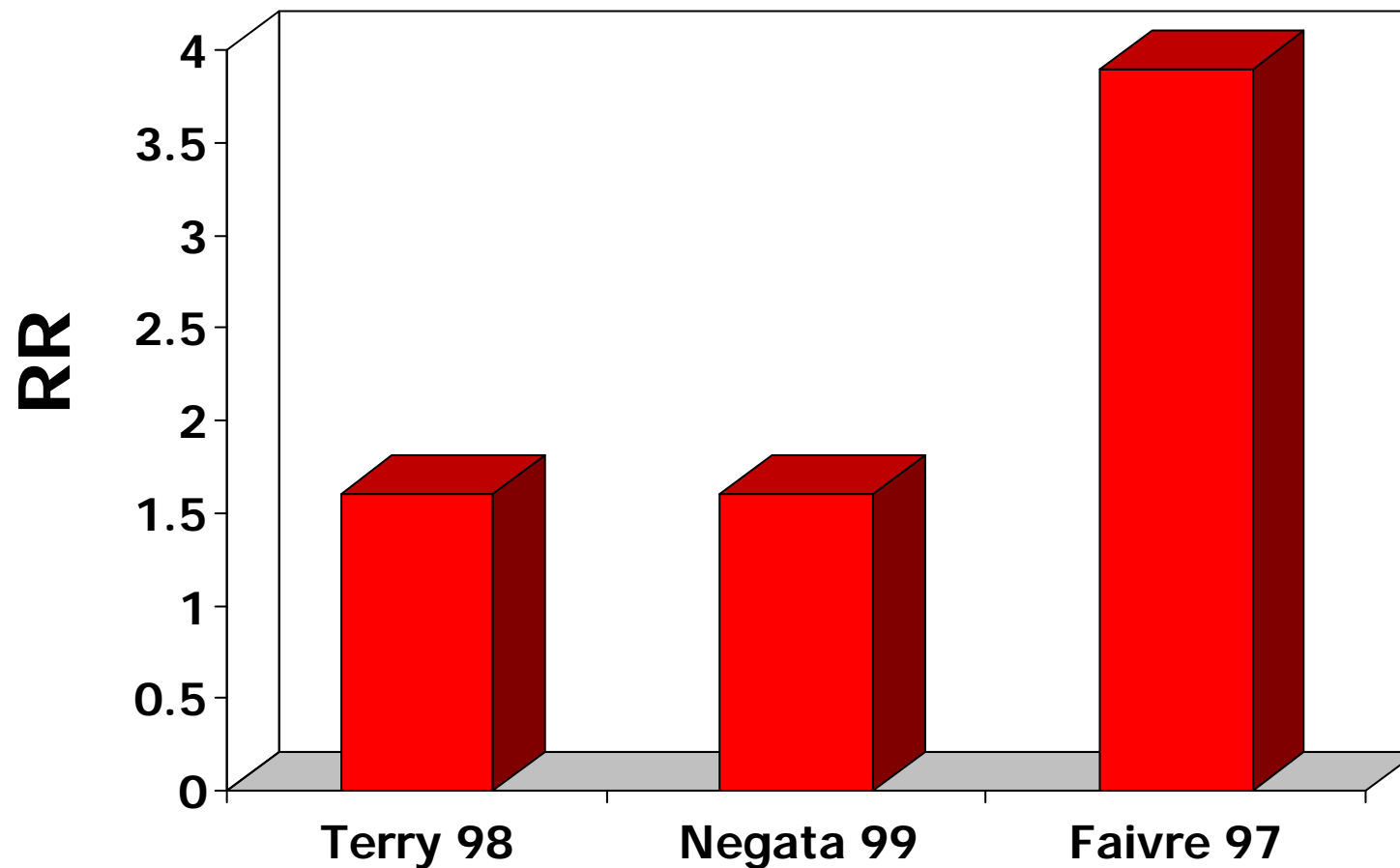
Kolorektales Karzinom



Ernährung beim Kolon/Rektum-Karzinom



Relatives Risiko bei Rauchern für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms



Körperliche Aktivität, Adipositas - Einfluss auf Kolonneoplasien -

47.723 männliche Mitarbeiter im Gesundheitswesen

RR

Aktivität hoch 0,53 (0,32 – 0,88)

„Waist/Hip Ratio“ > 0,99 3,41 (1,52 – 7,66)

Sekundärprävention durch körperliche Aktivität

832 Patienten mit Kolonkarzinom UICC III
Aktivität gemessen in metabolischen Stundenäquivalenten
(MET-h) (z.B. Spazieren: 3/h; Joggen: 7/h etc.)

Aktivität / Woche	Relatives Risiko für ein Rezidiv
< 3 MET-h	1
18 – 26,9 MET-h	0,51 (95%-CI 0,26 – 0,97)
> 27 MET-h	0,55 (95%-CI 0,33 – 0,91)

„Lifestyle“- Empfehlungen

- **Regelmäßige körperliche Aktivität**
- **Gewichtsreduktion bei Übergewicht (Ziel BMI \leq 25kg/m²)**
- **Nikotinkarenz**
- **Hohe Ballaststoffaufnahme (30 g/Tag)**
- **Rotes bzw. verarbeitetes Fleisch nicht täglich**
- **5 Portionen Obst/Gemüse pro Tag**
- **Limitierung des Alkoholgenusses**
- **Folsäure- und Kalziumreiche Ernährung**

Fäkal-okkult- Stuhltest (FOBT) Einfluss auf das Überleben

- **Guaiac Rosin: Hämoglobin färbt blau**
 - **Einfach, billig, effektiv**
- **Empfehlung: jährlich (3 Stuhlproben)**
- **Jeder positive Test: komplette Koloskopie**

**Reduktion Mortalität um
bis zu 33%**

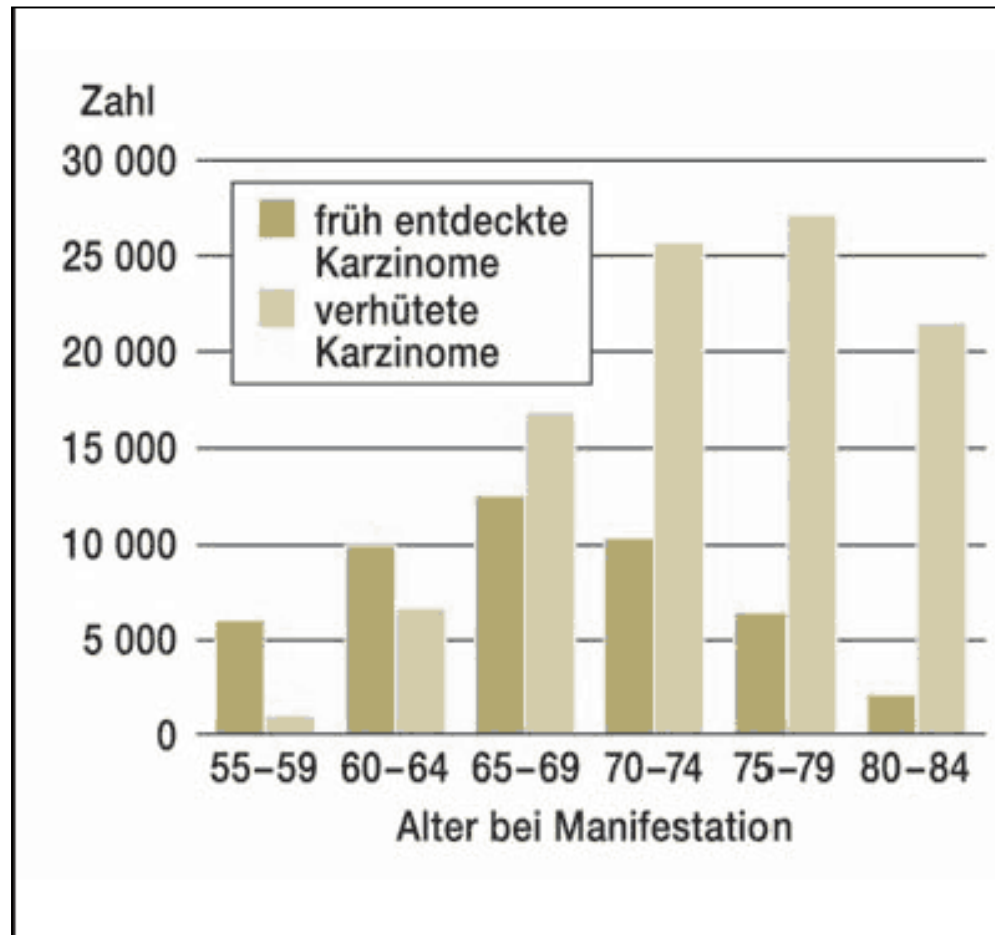
Wieviele Darmkrebsfälle konnten (vermutlich) seit Einführung der Vorsorgekoloskopie In Deutschland verhindert werden ?

- a) 5.000
- b) 10.000
- c) 50.000
- d) 100.000
- e) 1.000.000

Ergebnisse der Vorsorgekoloskopie in Deutschland

**Empfohlen:
Vorsorge-
koloskopie ab
55. Lebensjahr**

**Hochrechnung basierend auf
2,82 Millionen Einträgen von
Früherkennungskoloskopien
im Alter von 55 – 84 Jahren in
Deutschland**



Langanhaltende Reduktion des Kolonkarzinom-Risikos durch Screening-Koloskopie

380 Patienten mit unauffälliger Screen-Koloskopie

485 Kontrollen ohne Screen-Kolonoskopie

	OR (95 % CI)
Überhaupt jemals	0.26 (0.16 – 0.40)
1 – 2 Jahre	0.16 (0.07 – 0.36)
3 – 4 Jahre	0.29 (0.13 – 0.68)
5 – 9 Jahre	0.25 (0.09 – 0.69)
10 – 19 Jahre	0.33 (0.12 – 0.91)
≥ 20 Jahre	0.46 (0.16 – 1.32)

Risikogruppen

Zeitpunkt der ersten/nächsten Vorsorgekoloskopie

**Erstgradig Verwandte von Patienten mit
Dickdarmkrebs**

**10 Jahre vor Erkrankungsalter
des Patienten**

**Erstgradig Verwandte von Patienten mit
Adenom**

Patienten mit Adenom

**Je nach Zahl, Größe und Histologie
der Adenome (i.d.R. 3 bis 5 Jahre)**

Patienten mit Colitis ulcerosa

**Je nach Ausdehnung i.d.R. 8 – 15
Jahre nach Erkrankungsbeginn**

**Patienten mit genetischer Disposition
z.B. HNPCC, FAP, ...**

**Separate Richtlinien je nach Art
der Disposition**

Anamnese

67 j. Patienten - Vorsorgekoloskopie

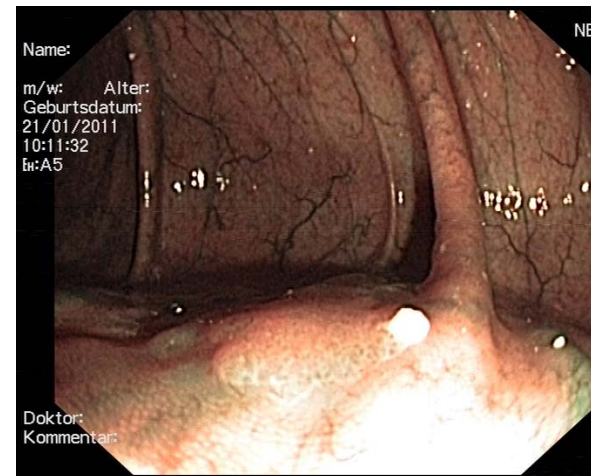
- 07/10 Polypektomie von 7 Polypen Sigma und Colon transv. Ambulant
FA: Tante mit KRK (i.Alter 80. Lj.); Schwester multiple Polypen ?
- 01/11 **EV zur Polypektomie residueller sessiler Polypen im Coecum**

1



20 mm gegenüber
IC-Klappe

2



10 mm aboral
coecal

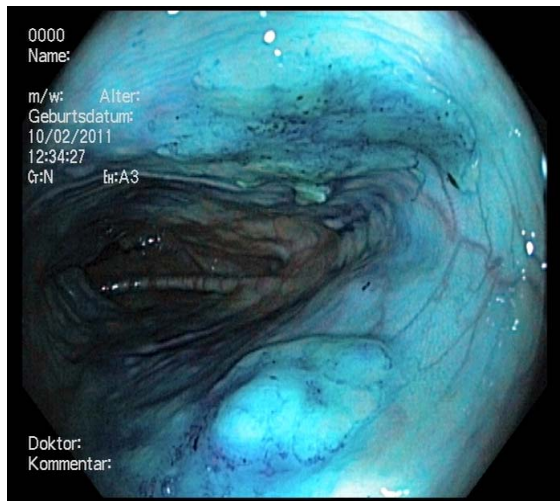
Histo: serratierte Adenome ohne Dyplasie

Abtragungsstelle coecal Biopsie: Fragmente von serratiertem Adenom

→ 10.02.2011: Re-Coloskopie mit Chromoendoskopie

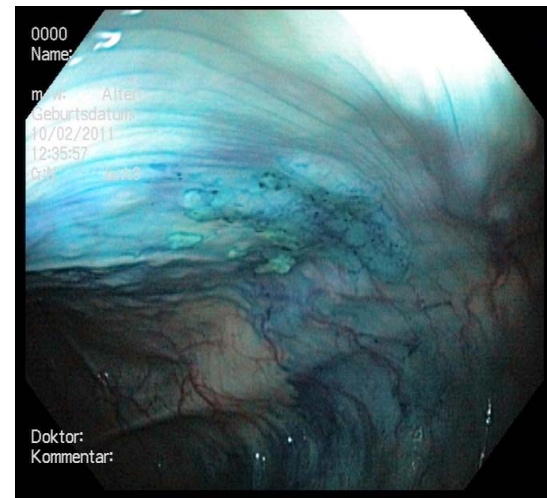
Nur nach Chromoendoskopie sichtbar: Colon ascendens

3



12 mm Grösse

4



8 mm Grösse

Histo: sessil serratierte Adenome ohne Dyplasie

Vorsorgeempfehlungen bei FAP

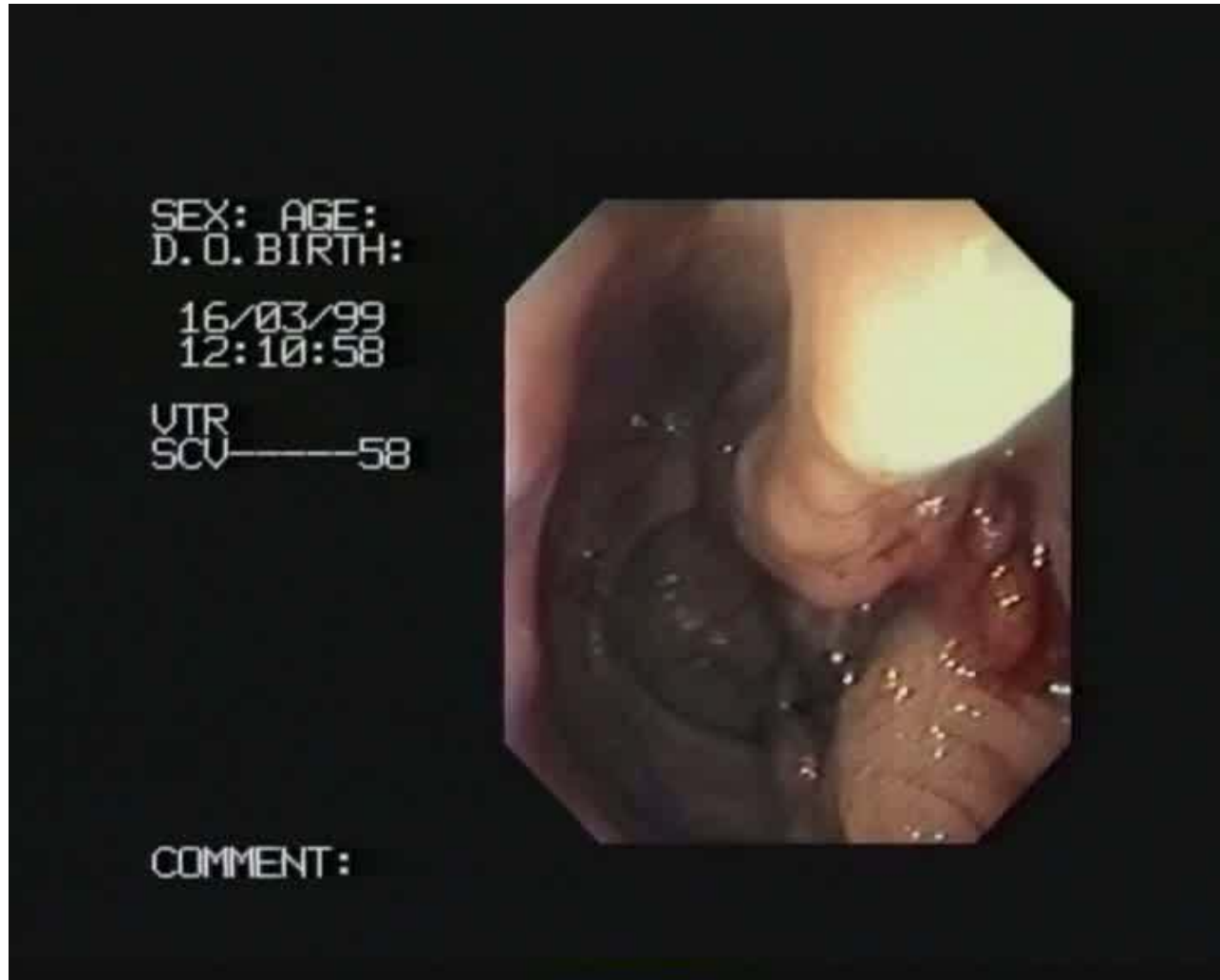
Grenzalter	Massnahme	Intervall [Jahre]
Ab 10. Lebensjahr	<i>Humangenetische Beratung</i>	
Ab 10. Lebensjahr	<i>Rektosigmoidoskopie</i> bei Nachweis von Adenomen	1
	<i>Koloskopie</i>	
Ab 15. Lebensjahr	<i>Sonographie</i> der Schilddrüse (Frauen)	1
25.- 30. Lebensjahr	<i>Gastroduodenoskopie</i> mit besonderer Inspektion der Papille Bei Adenomnachweis Kontrolle in Abhängigkeit vom Schweregrad	3 ~ 1

Vorsorgeempfehlungen bei HNPCC

- **Patienten mit Risiko für HNPCC:**
- **Komplette Kolonoskopie jährlich ab 25. Lebensjahr;**
auf jeden Fall 5 Jahre vor Alter Indexpatient
- **Frauen: zusätzlich zur Routine-Gynäkolog. Vorsorge**
transvaginaler Ultraschall (Endometrium-,Ovar-CA)

DIAGNOSTIK

Video



Therapierelevante Diagnostik (Staging) beim kolorektalen Karzinom

Frage: kurative Therapie / R0-Resektion möglich?

→ Entsprechende Diagnostik veranlassen

a) Lokalbefund ?

- Koloskopie mit Biopsien / Rektoskopie, Endosonographie (Rektum)
- Bei nicht passierbarer Stenose: Kolon-KE oder virtuelle Kolonographie ?

b) Fernmetastasen ? Leber 75%, Lunge 18%, Peritoneum 12%, Skelett 9%

- CT oder MR, ggf. PET
- (KM-) Sonographie (transabdominell, intraoperativ)

TNM System

T1	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis Propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa perikolisches Fettgewebe
T4	Tumor perforiert viszerales (T4a) Peritoneum o. infiltriert andere Organe (T4b)

N0	keine regionären Lymphknotenmet.
N1	Metastasen in 1-3 regionären LK
N1a	1 LK
N1b	2-3 LK
N1c	Satelliten in der Subserosa ohne LK
N2	Metastasen in 4 o. mehr regionären LK
N2a	4-6 LK
N2b	≥ 7 LK

M0	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastasen
M1a	Ein Organ
M1b	> ein Organ oder Peritoneum

Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten bei Rektumkarzinom

Stadium UICC	TNM	5-Jahres- Überlebensrate (%)
I	T1N0	100
I	T2N0	90
II	T3N0	69-78
II	T4N0	69
III	TxN1	61
III	TxN2	39
IV	TxNxM1	15-20

Kolorektale Karzinome: Bildgebung

Der Nachweis des Primärtumors geschieht endoskopisch mit Biopsie, keine zusätzliche Bildgebung hierzu erforderlich

Zumeist:

Staging bei endoskopisch verifiziertem Ca

Selten:

Ileussyptomatik, primäre Diagnostik mittels CT

Alter: 74 Jahre, m

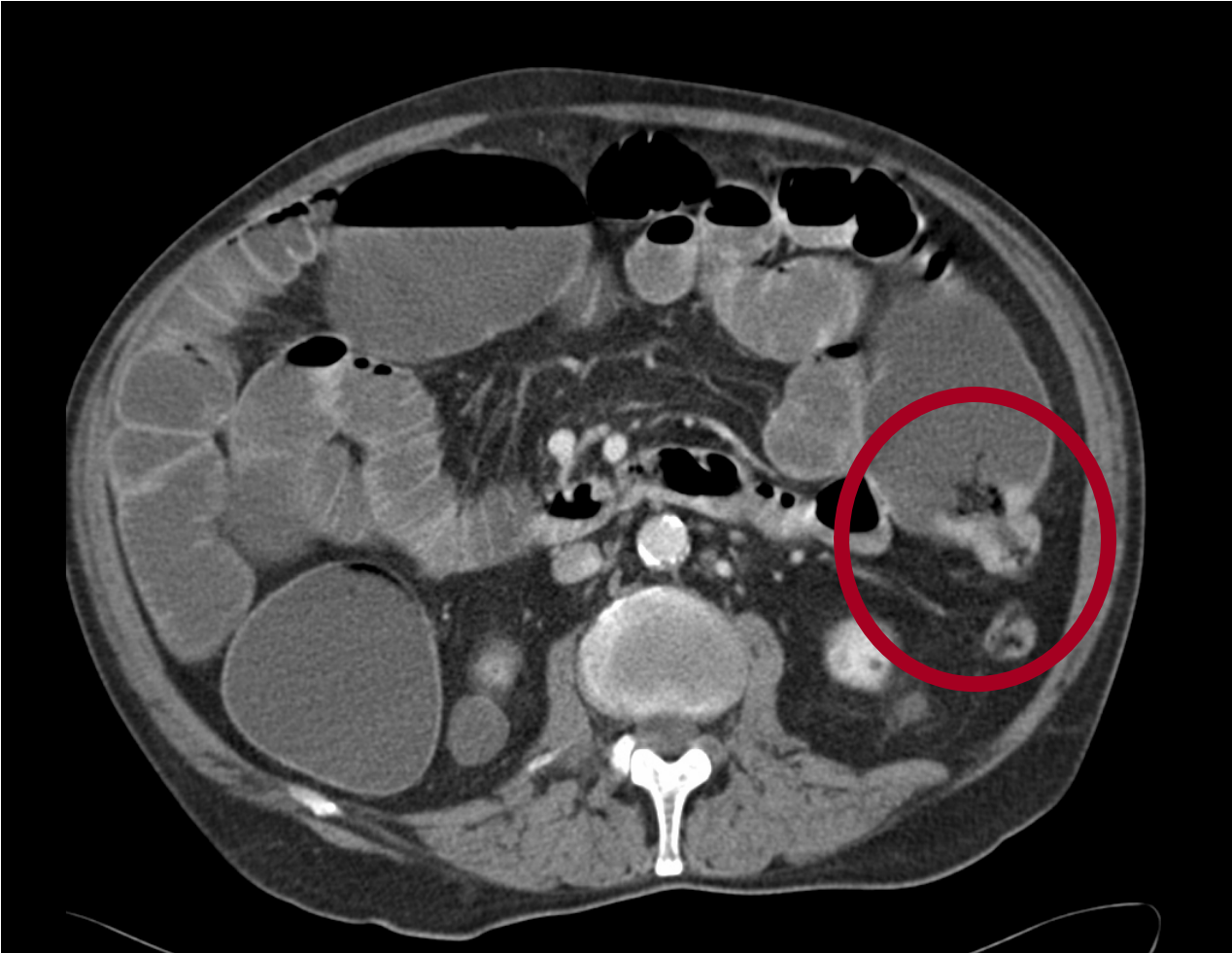
Klin. Angaben: AVK, fem-fem-cross-over-Bypass
vor 10 Jahren,
heftige Abdominalschmerzen

Fragestellung: Mesenteriale Ischämie? BAA?



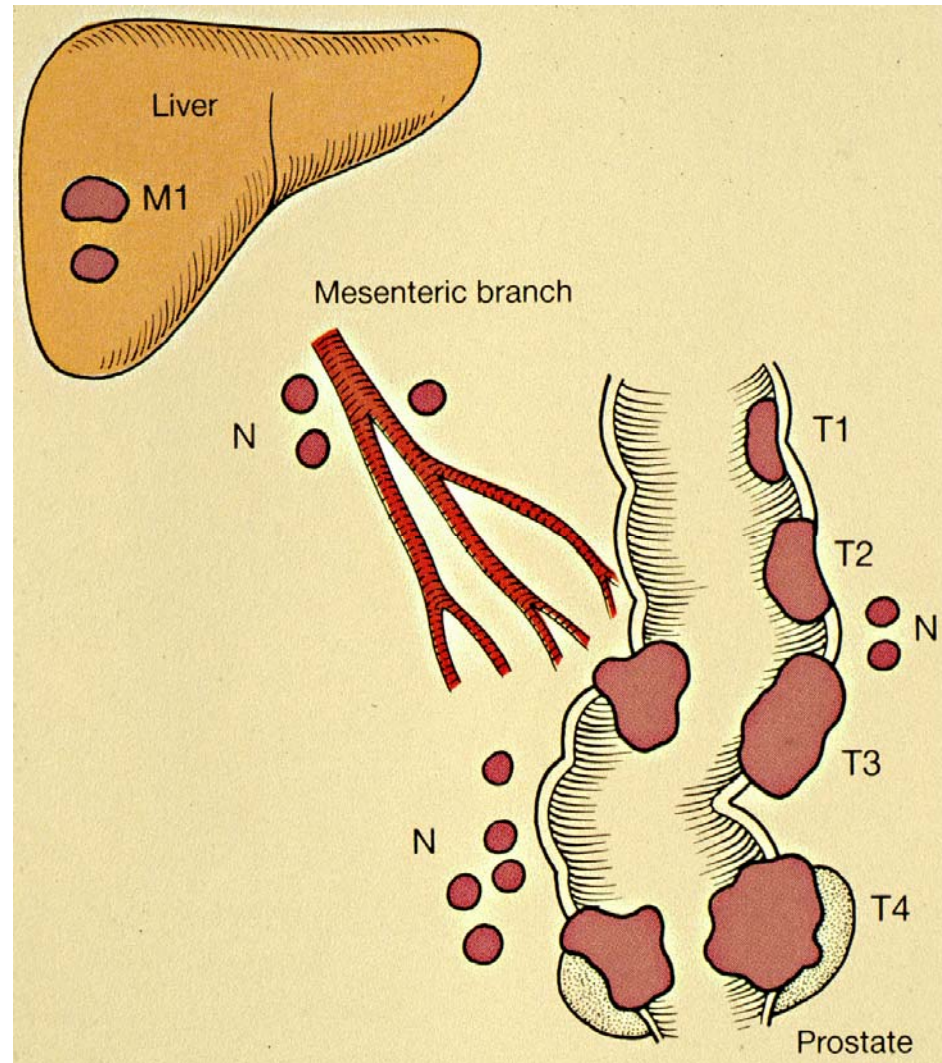
Diagnose ?

- a) **Invagination ?**
- b) **M. Crohn ?**
- c) **Descendens-Carcinom ?**
- d) **Divertikulose ?**
- e) **Aneurysma ?**

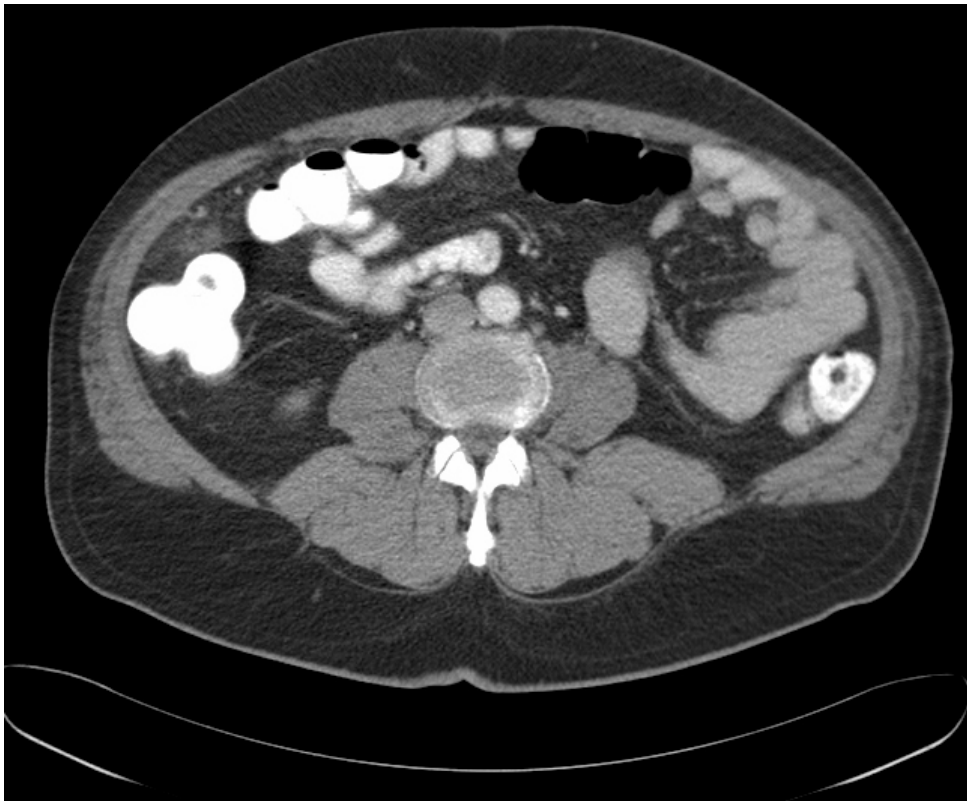


Kolonkarzinom - Metastasierung - Staging

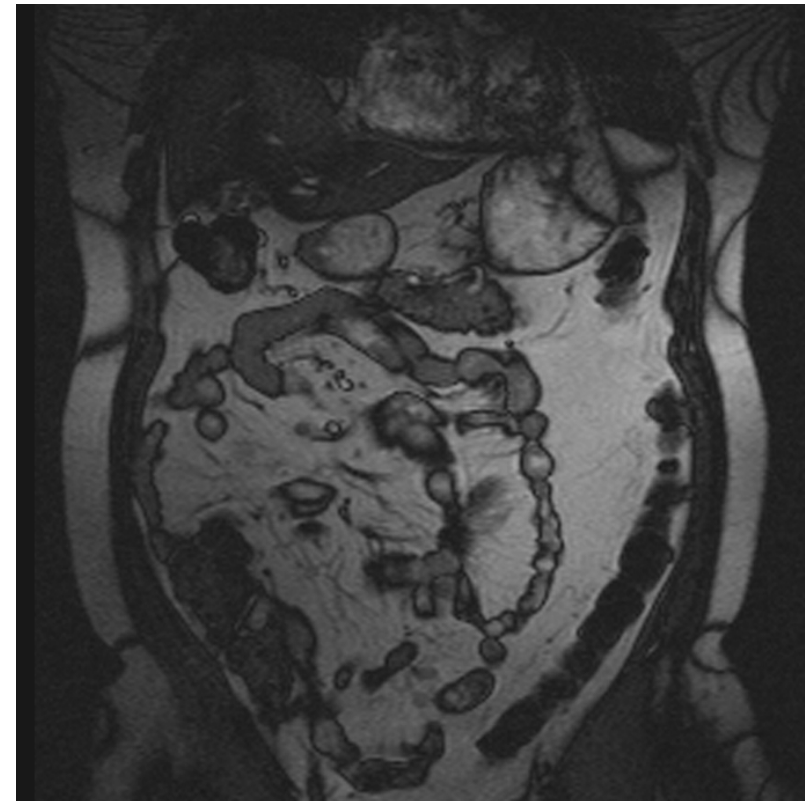
N₀ = keine LK-Metas
N₁ = 1-3 LK-Metas
N₂ = ≥ 4 LK-Metas



Tiefenausdehnung mit Schichtbildverfahren methodisch derzeit nicht definierbar, da Darmwandschichten nicht differenziert werden können



CT



MR

Staging

T: EUS

beim Rektum-Ca einsetzbar und sinnvoll. Weiter oben nicht möglich. Große Tumore (T3/4) mit CT regelhaft erkennbar, keine zuverlässige T-Kategorisierung, da die Wandschichten nicht differenziert werden können.

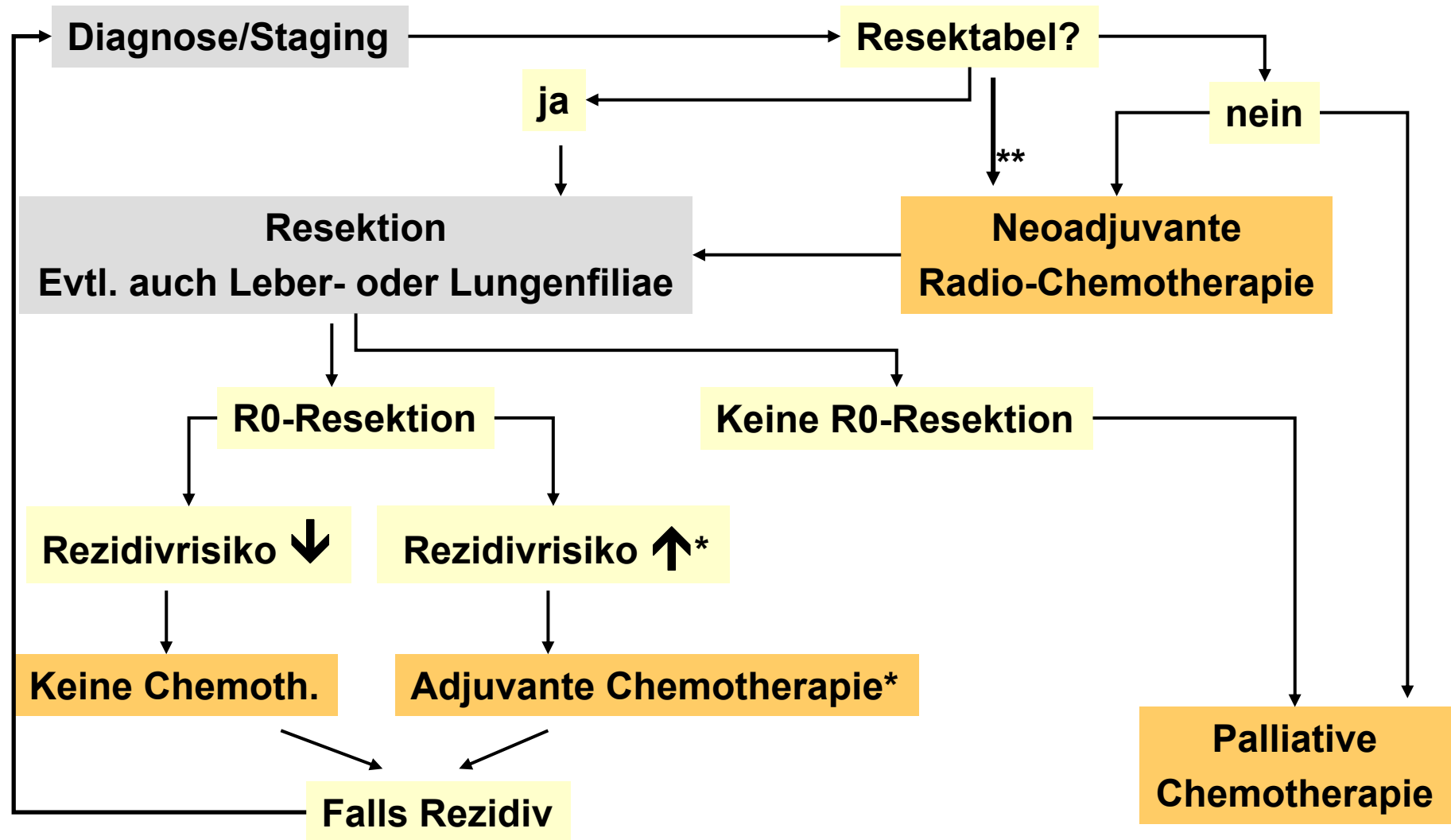
CT sinnvoll, um Infiltration in Nachbarorgane etc. präoperativ nachzuweisen. CT wird wegen Lebermetastasen ohnehin durchgeführt.

NICHTOPERATIVE THERAPIE

Therapiesituationen bei Tumoren

- Palliativ:** Behandlung mit dem Ziel, die (inkurable) Erkrankung aufzuhalten oder zumindestens die Symptome zu lindern.
- Adjuvant:** Behandlung mit dem Ziel, vermutete aber nicht nachweisbare Restzellen nach kurativer Operation zu eliminieren.
- Neoadjuvant:** Behandlung mit dem Ziel, primär nicht oder wenig aussichtsreich kurativ operable Tumoren zu reduzieren, um eine kurative Therapie zu ermöglichen / im Ergebnis zu verbessern.

Therapiesituationen beim kolorektalen Karzinom

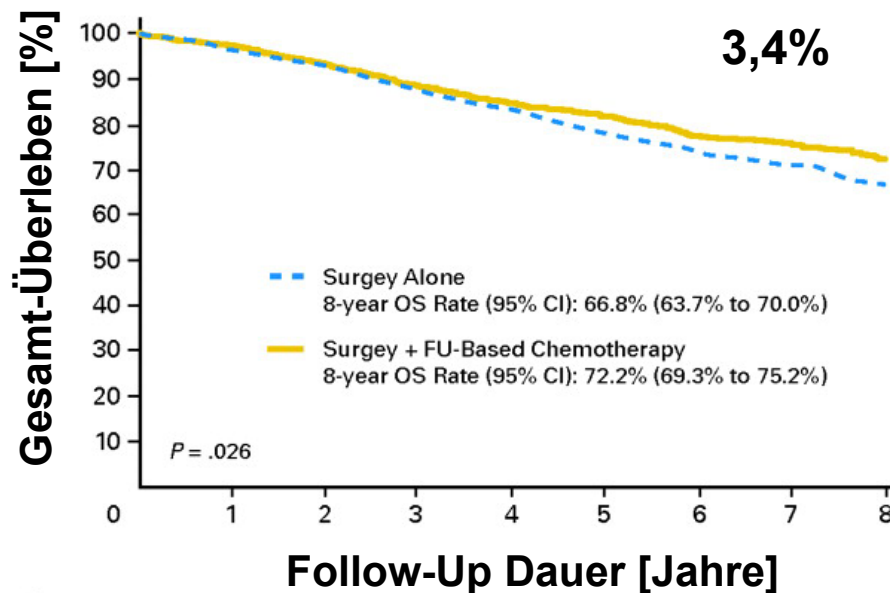


* stadienabhängig

** Rektum-Karzinom, stadienabhängig

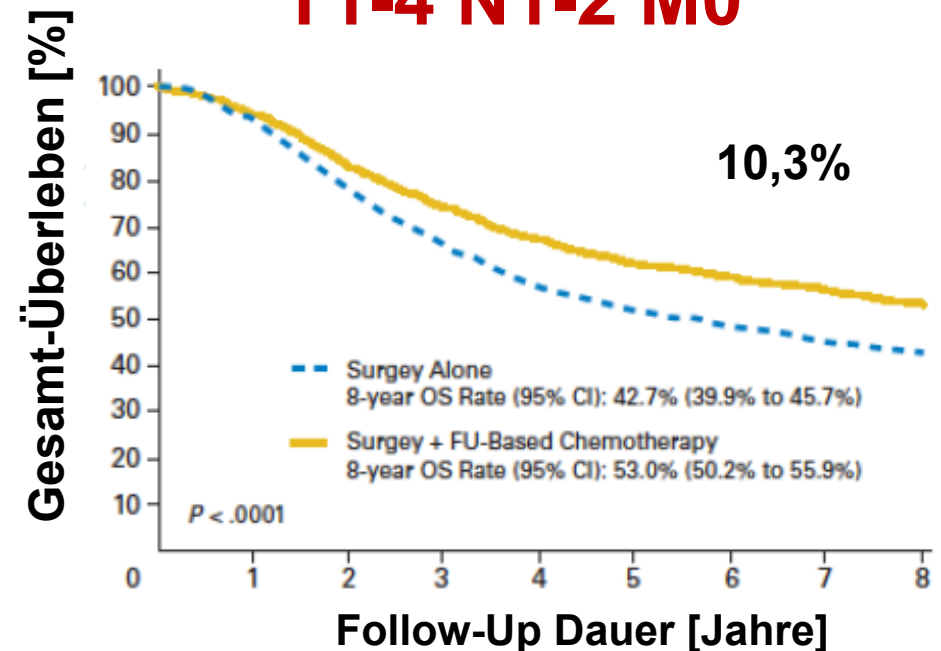
Adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom effektiv

T3/4 N0 M0



5-FU/Folinsäure- basierte Therapien

T1-4 N1-2 M0



Stadienadaptierte adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom

UICC I
(T1/2 N0 M0)

Keine adjuvante Therapie

UICC II
(T3/4 N0 M0)

Adjuvante Chemotherapie in ausgewählten Risikosituationen zu erwägen

UICC III
(T1-4 N1-2 M0)

Adjuvante Chemotherapie ist Standard

UICC IV
(T1-4 N1-2 M1)

Nach vollständiger Metastasenresektion:
Adjuvante Chemotherapie kann erwogen werden

Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms

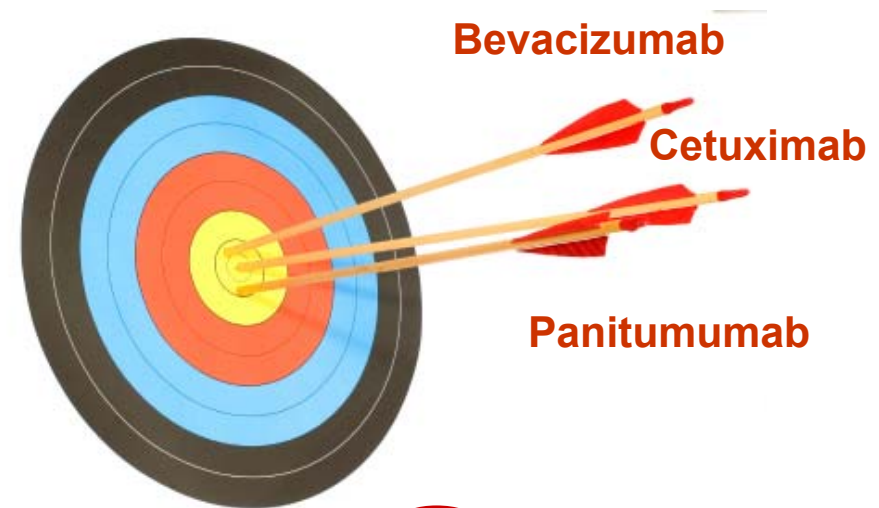
	Kosten / 8 Wochen (\$)	Verlängerung des Überlebens (Monate, Median)
5-FU		
Mayo	63	} 8 → 12
Roswell-Park	304	
LV5FU2	263	
Oxaliplatin / Irinotecan		
Irinotecan	9.497	} 12 → 16
IFL	9.539	
Folfiri	9.381	
Folfox	11.889	
Antikörper		
Folfiri + Bevacizumab	21.399	} 16 → 20 (24)
Folfox + Bevacizumab	21.033	
Irinotecan + Cetuximab	30.790	
Folfiri + Cetuximab	30.675	

NEUE: „Targeted Therapy“

bisherige Chemotherapie



Neu



Ziele

- Anti-Proliferation

z.B.: **EGFR**, B-Raf, BCR-ABL,
PDGFR

Cetuximab / Panitumumab
= *Erbix / Vectibix*

- Apoptose

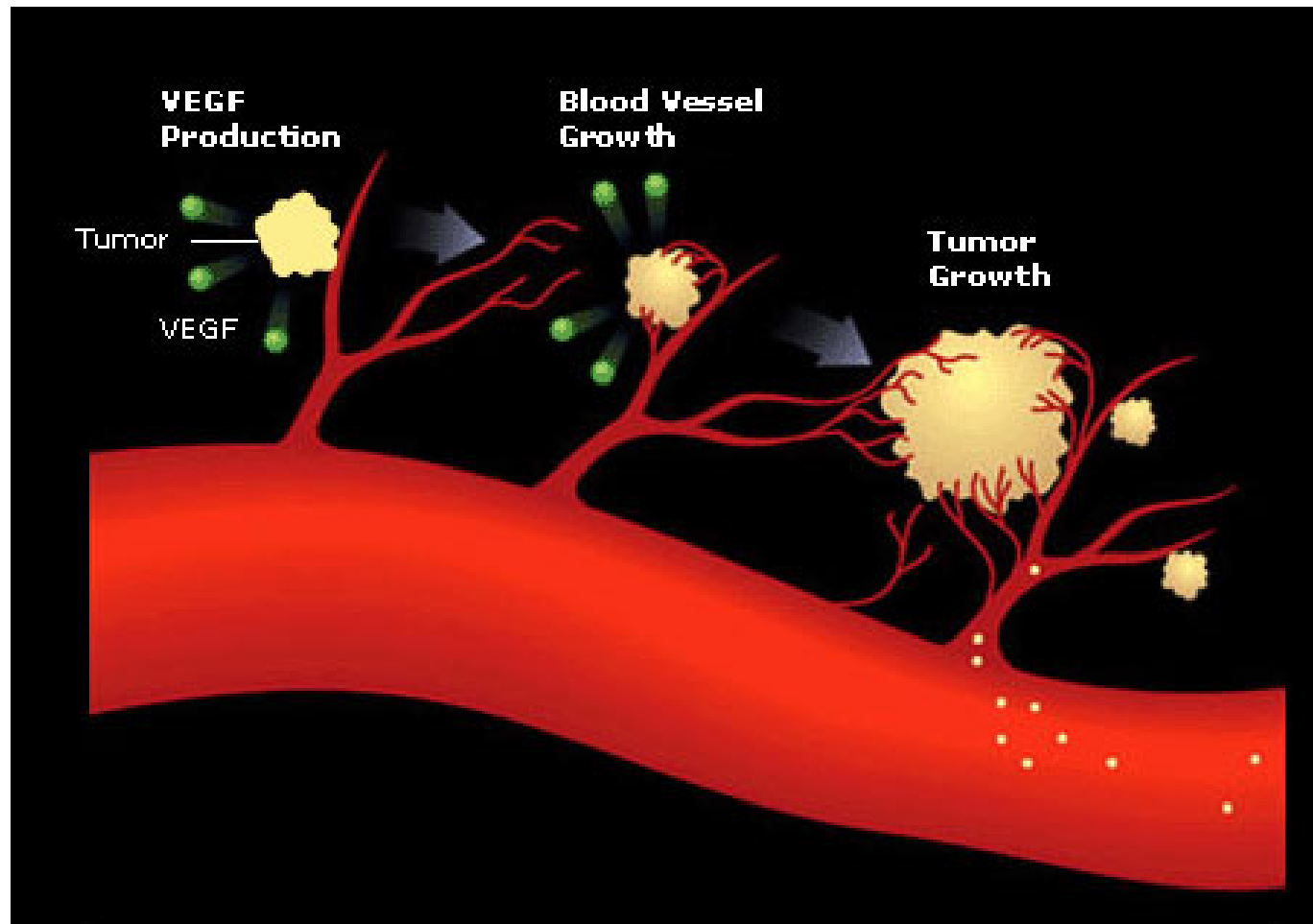
z.B.: BCL-2, mTOR, Caspasen

- Angiogenese

z.B.: **VEGFR**, Cox-2

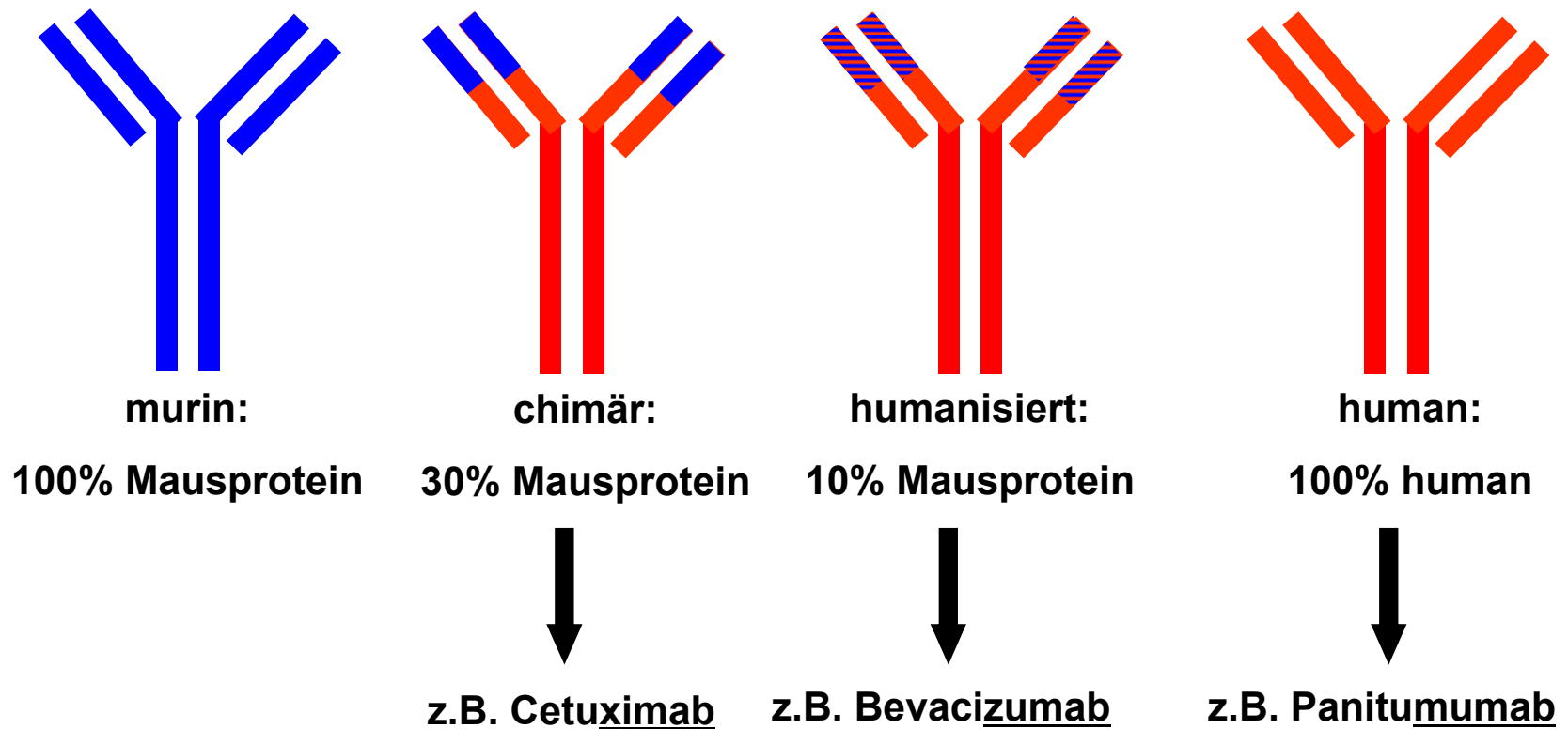
Bevacizumab
= *Avastin*

Hintergrund II: Tumor-Angiogenese



Strategie: Gezielter Angriff...

...durch monoklonale Antikörper (-*mab*)



Zieladaptierte (Chemo-)Therapie bei Metastasen

Primär resektable Leber- und/oder Lungenmetastasen

Operation, ggf. (neo-) adjuvante Therapie

-
- Leber- und Lungenmetastasen, die potenziell nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie resektabel sein könnten
 - Tumorbedingte Symptome/Organkomplikationen oder rascher Progress

Intensivierte systemische Therapie

Multiple Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome/Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität

Weniger intensive systemische Therapie

TAKE HOME MESSAGE

- **Alarmzeichen !?**
- **Familienanamnese**
- **Screening: FOBT, Vorsorgekoloskopie**
- **Diagnostik: guter Radiologe**
- **Therapie: at best R0-Resektion oder**

Beste Therapie = gute Prophylaxe



DANKE
für die
AUFMERKSAMKEIT

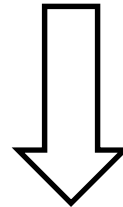
Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials

Peter M Rothwell, Michelle Wilson, Carl-Eric Elwin, Bo Norrving, Ale Algra, Charles P Warlow, Tom W Meade

Lancet 2010; 376: 1741-50

Background:

- High-dose aspirin (≥ 500 mg daily) reduces long-term incidence of colorectal cancer, but adverse effects might limit its potential for long-term prevention
- long-term effectiveness of lower doses (75-300 mg daily) is unknown



Assessment of effects of aspirin on incidence and mortality due to colorectal cancer in relation to dose, duration of

treatment,

Methods:

- follow up four randomised trials of aspirin versus control in primary (Thrombosis Prevention Trial, British Doctors Aspirin Trial) and secondary (Swedish Aspirin

Low

Dose Trial, UK-TIA Aspirin Trial) prevention of vascular events

+

one trial of different doses of aspirin (Dutch TIA Aspirin Trial)

→ effect of aspirin on risk of colorectal cancer over 20 years during

and after the trials by analysis of pooled individual

Results:

Baseline clinical characteristics of patients at randomisation, details of scheduled treatment and of post-trial follow-up

A total of 14 033 patients were randomly assigned to aspirin or control in TPT, SALT, UK-TIA, and BDAT

	Thrombosis Prevention Trial	Swedish Aspirin Low Dose Trial	Dutch TIA Aspirin Trial*	UK-TIA Aspirin Trial	British Doctors Aspirin Trial
Aspirin comparison	75 mg daily vs placebo	75 mg daily vs placebo	283 mg vs 30 mg daily	300 mg vs 1200 mg daily vs placebo	500 mg daily vs control
Patients (active/control)	2545/2540	676/684	1231/1224	811/821/817	3429/1710
Placebo controlled and double-blind	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Recruitment period	1989-92	1984-89	1986-89	1979-85	1978-79
Year original trial completed	1997	1990	1990	1986	1984
Median (range) duration of scheduled treatment in original trial (years)	6.9 (4.3-8.6)	2.7 (1.0-5.3)	2.6 (1.0-4.3)	4.4 (1.0-7.1)	6.0 (5.0-6.0)
Patients with scheduled duration of trial treatment ≥2.5 years (active/control)	2545/2540	444/468	648/639	684/653/702	3429/1710
Patients with scheduled duration of trial treatment ≥5 years (active/control)	2207/2219	10/9	0/0	321/312/316	3429/1710
Patients informed of treatment allocation at end of original trial	Yes	Yes	Yes	No	Open throughout
Methods of post-trial follow-up	Death certification, cancer registration	Death certification	Death certification, record review, patient contact ³⁴	Death certification, cancer registration	Death certification, cancer registration
Year post-trial follow-up extended to	2009	2007	2003	2006	2002
Mean (SD) age at randomisation (years)	57.5 (6.7)	66.9 (7.1)	65.3 (10.1)	60.3 (9.0)	61.6 (7.0)
Proportion male	100.0%	65.8%	65.0%	73.0%	100.0%
Proportion of current smokers at randomisation	41.2%	27.0%	45.5%	53.0%	31.0%

*LILAC substudy cohort.³⁴

Table 1: Characteristics of trials studied and details of post-trial follow-up

Results:

Meta-analysis of effect of aspirin on long-term risk of death due to colorectal cancer

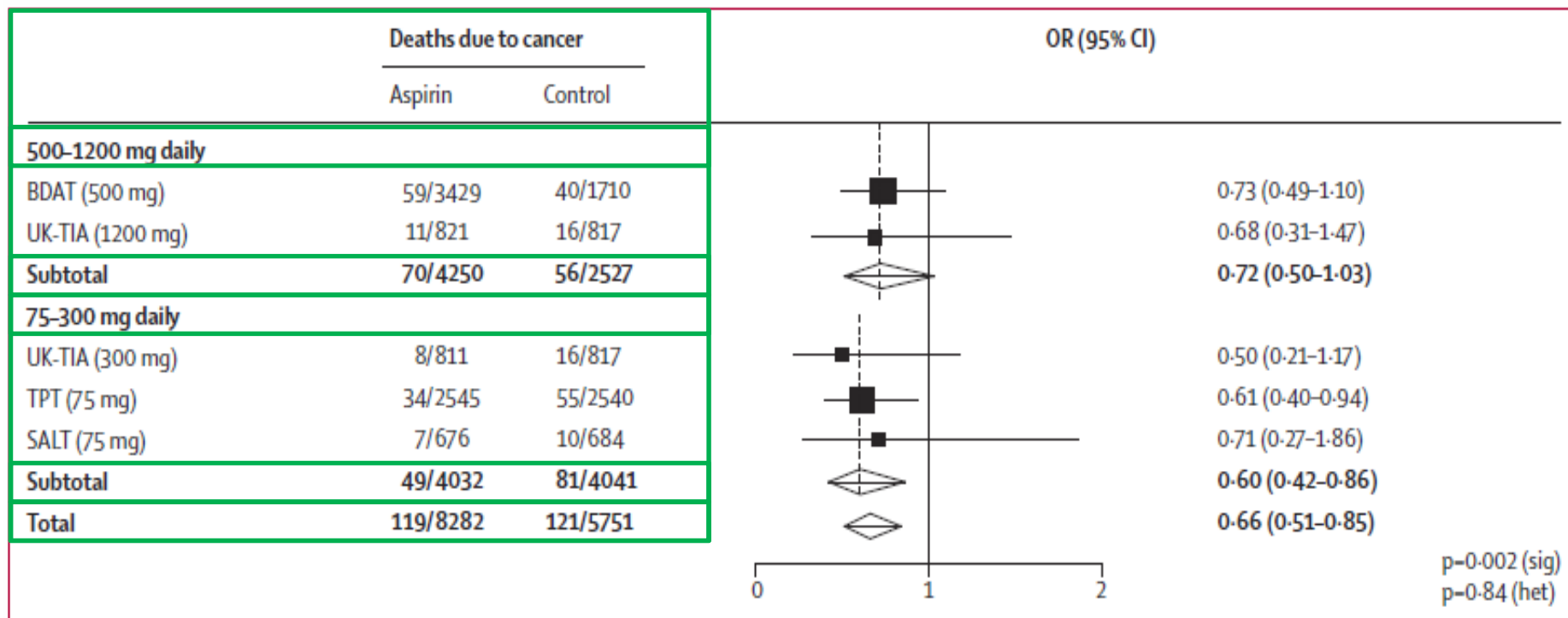


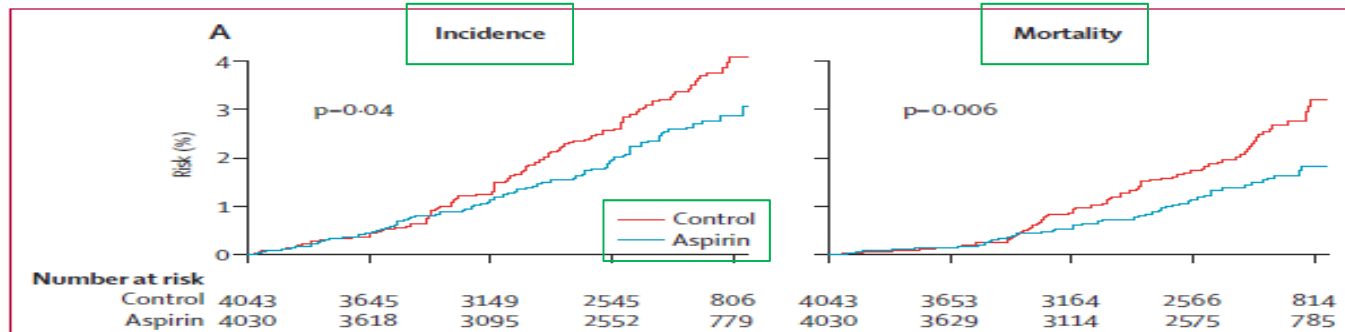
Figure 1: Meta-analysis of effect of aspirin on long-term risk of death due to colorectal cancer in randomised trials of aspirin versus control

All randomised patients are included, irrespective of scheduled duration of trial treatment. The overall pooled estimate is adjusted to correct for double-counting of the control group of the UK-TIA Aspirin Trial, which is included in both of the separate aspirin-dose subanalyses. BDAT=British Doctors Aspirin Trial. TPT=Thrombosis Prevention Trial. SALT=Swedish Aspirin Low Dose Trial.

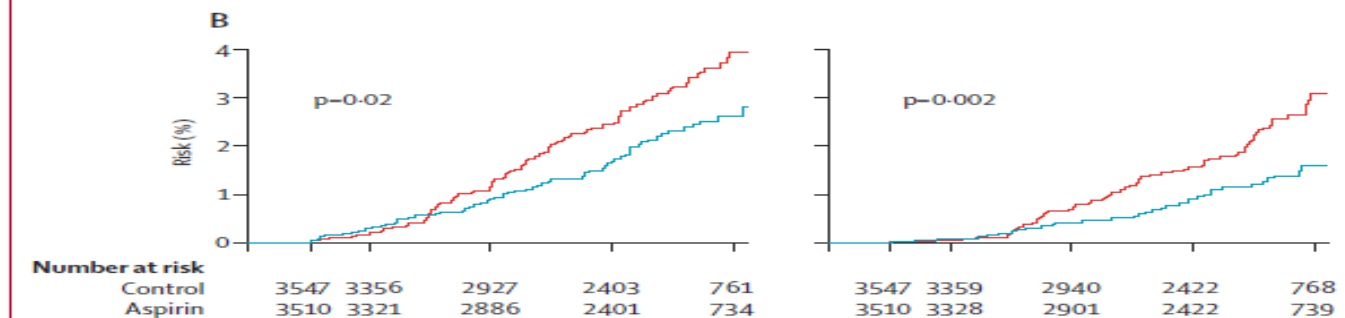
Results:

Pooled analysis of the effect of low-dose (75–300 mg) aspirin versus control

(A)
all randomised
patients



(B)
duration of trial
treatment ≥ 2.5
years



(C)
duration of trial
treatment ≥ 5
years

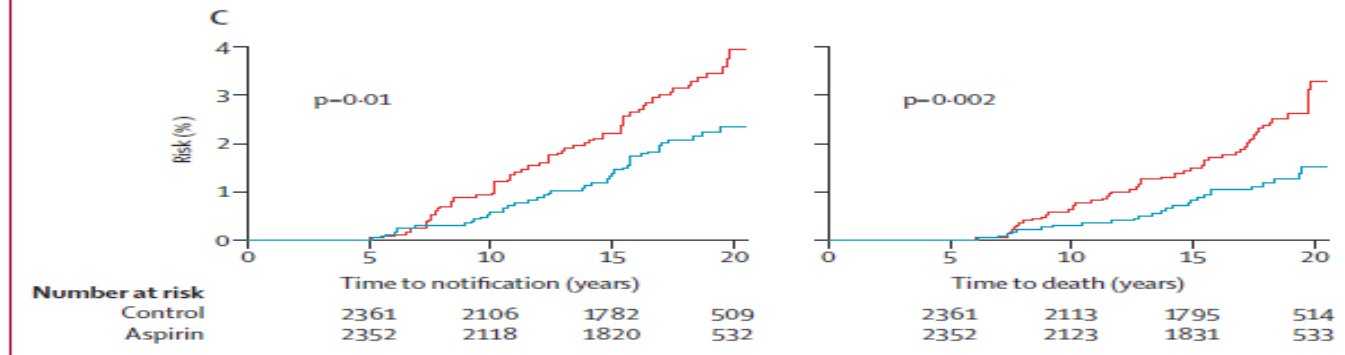


Figure 2: Pooled analysis of the effect of low-dose (75–300 mg) aspirin versus control
The effect on subsequent incidence and mortality due to colorectal cancer in all randomised patients (A) in the Thrombosis Prevention Trial, the Swedish Aspirin Low Dose Trial, and the UK-TIA Aspirin Trial (lower-dose aspirin versus control); in those with scheduled duration of trial treatment ≥ 2.5 years (B); and in those with scheduled duration of trial treatment ≥ 5 years (C).