



Kolonkarzinom

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Kolonkarzinom – Leitlinie 2022



Kolonkarzinom

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/colonkarzinom/@@guideline/html/index.html>

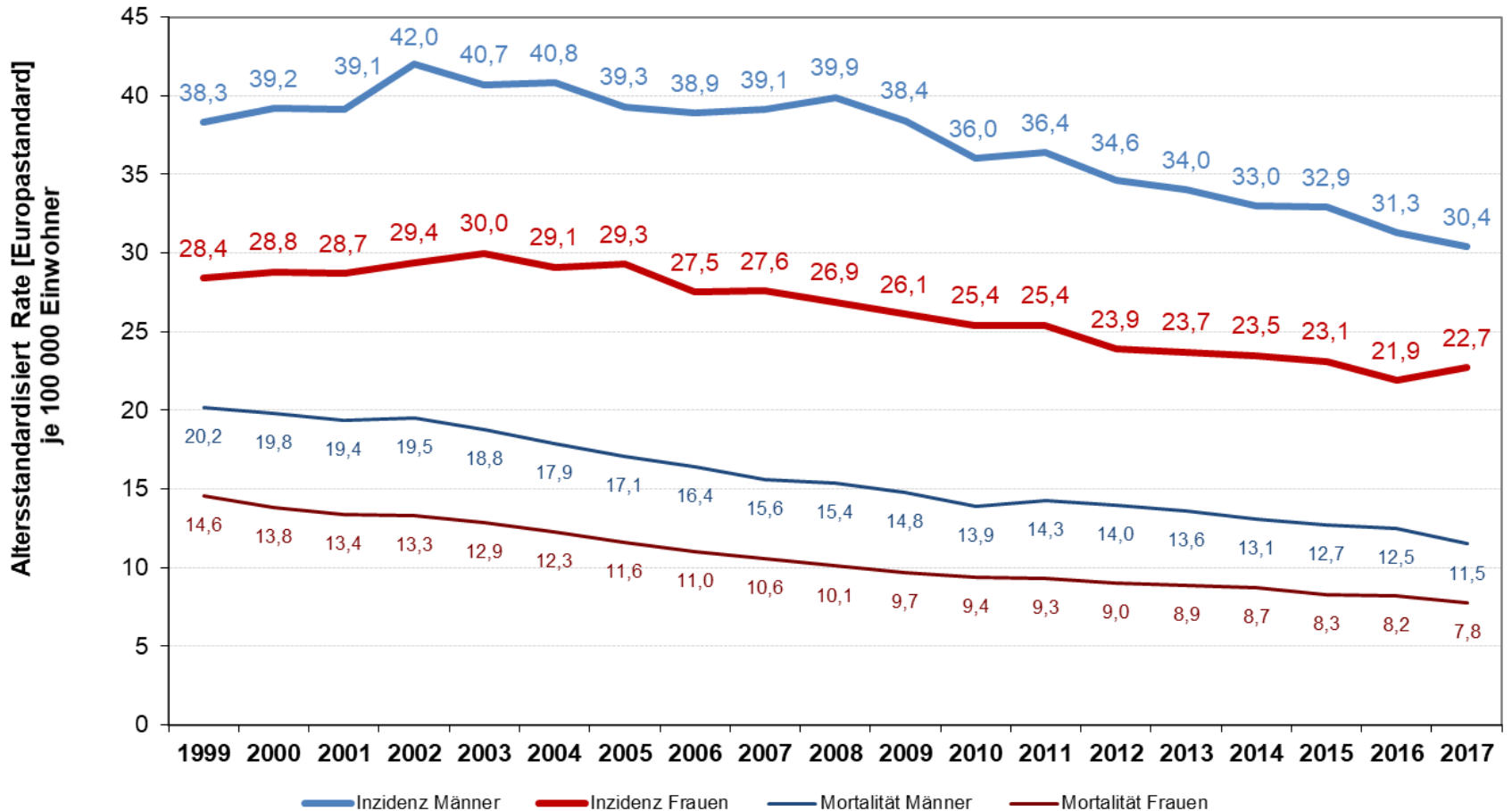
Kolonkarzinom - Epidemiologie

- Zweithäufigster maligner Tumor bei Frauen
- Dritthäufigster maligner Tumor bei Männern
- 40.000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr*
- 16.000 Todesfälle pro Jahr
- Mittleres Erkrankungsalter bei Männern 74 Jahre, bei Frauen 77 Jahre

- (**AML: ca. 3.119 Neuerkrankungen pro Jahr*)

Kolonkarzinom - Epidemiologie

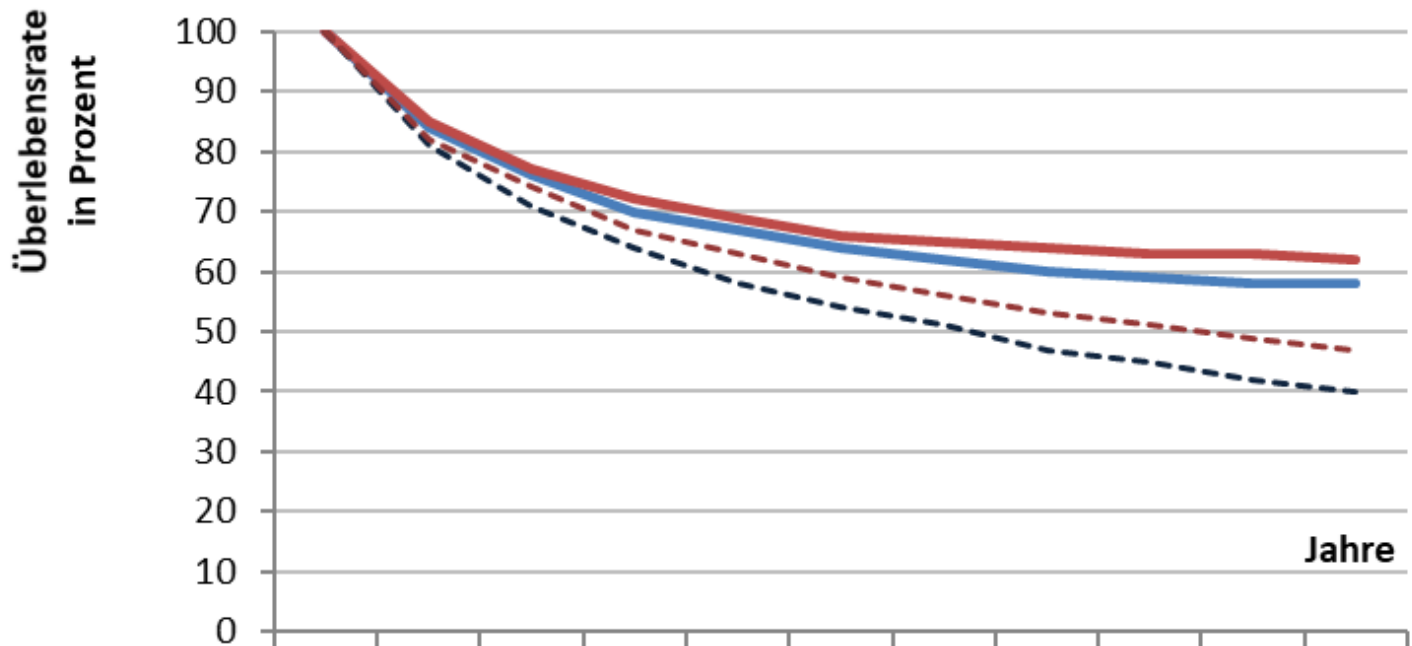
Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Kolons
(ICD 10: C18 altersstandardisierte Rate - alter Europastandard)



Kolonkarzinom - Epidemiologie

Absolute und relative Überlebensraten 2015/2016

Bösartige Neubildungen des Kolons und des Rektums (ICD10: C18-C20)
in Deutschland



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
— Relative Überlebensrate Männer	100	84	76	70	67	64	62	60	59	58	58
— Relative Überlebensrate Frauen	100	85	77	72	69	66	65	64	63	63	62
- - - Absolute Überlebensrate Männer	100	81	71	64	58	54	51	47	45	42	40
- - - Absolute Überlebensrate Frauen	100	82	74	67	63	59	56	53	51	49	47

Kolonkarzinom - Pathogenese

- Das kolorektale Karzinom ist biologisch heterogen
- Der „klassische“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz ist molekularbiologisch mit primären Mutationen im *APC*-Gen und chromosomaler Instabilität assoziiert
- Ein anderer Entstehungsweg geht über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor-(CpG)-Methylierungen und hoher Mikrosatelliten-Instabilität, daneben gibt es Mischformen
- Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Dickdarms

Kolonkarzinom - Risikofaktoren

- Definierte **genetische** Krankheitsbilder (etwa 3% der Neuerkrankungen)
 - Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (**HNPCC, Lynch Syndrom** mit Mutationen in den Genen:
 - *MSH2* (HNPCC1): etwa 60 % der Patient*innen
 - *MLH1* (HNPCC2): etwa 30 % der Patient*innen
 - *PMS1* (HNPCC3), *PMS2* (HNPCC4), *MSH6* (HNPCC5), *TFGBR2* (HNPCC6), *MLH3* (HNPCC7)
 - **Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)** mit Keimbahnmutationen innerhalb des *APC* Gens (1%)
 - Attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis (AAPC) mit Keimbahnmutationen im 5' Ende des *APC* Gens und komplettem Funktionsverlust
 - **Peutz-Jeghers-Syndrom** mit Keimbahnmutationen im *STK11* Gen
 - **Cowden-Syndrom** mit Keimbahnmutationen in *PTEN* Genen
- Kolorektale Adenome als Vorläufer sporadischer Karzinome (**Adenom-Karzinom-Sequenz**)
- **Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen**
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn
- Noxen*
 - Hoher Alkoholkonsum
 - Rauchen
- Ernährung*
 - Ballaststoffarm
 - Fettreich
 - Hoher Anteil an rotem Fleisch und verarbeiteten Wurstwaren
 - Geringer Anteil an Gemüse
- Lebensstil*
 - Adipositas
 - Bewegungsmangel

* nachrangiger Stellenwert

Hofheinz RD et al, Onkopedia-Leitlinie Kolonkarzinom 2022;

www.onkopedia.com

Kolonkarzinom - Vorbeugung

- Abtragung von Adenomen
 - Im Rahmen der endoskopischen Früherkennungsmaßnahmen
- Lebensgewohnheiten
 - Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen
 - regelmäßige, körperliche Bewegung
 - Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum
 - Verzicht auf Tabakkonsum
- Ernährung
 - ballaststoffreich (30 g/Tag)
 - reich an Folsäure, Kalzium und Vitamin B6
 - vermehrter Konsum von Obst und Gemüse
 - rotes bzw. verarbeitetes Fleisch nicht täglich

Kolonkarzinom - Früherkennung

Untersuchung	Deutschland	Österreich
Digitale rektale Untersuchung	Jährlich ab dem 50. Lj.	Jährlich ab dem 40. Lj.
Test auf okkultes Blut im Stuhl (immunchemisch, iFOBT)	Jährlich zwischen dem 50. und 54. Lj.; zweijährlich ab dem 55. Lj. als Alternative zur Koloskopie	Jährlich ab dem 40. Lj.
Totale Koloskopie	Männer ab dem 50. LJ (D), Frauen ab dem 55. LJ (D) Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund*	Ab dem 50. Lj., bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre

** Individuelle Vorgaben zur Wiederholung der Koloskopie*

Kolonkarzinom - Symptome

Lokale Symptome

- Blut im Stuhl
- Änderungen der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen, Krämpfe
- Ileus

Allgemeinsymptome

- Ungewollte Gewichtsabnahme
- Leistungsknick
- Symptome der Anämie
- Paraneoplastische Syndrome

Kolonkarzinom - Erstdiagnostik

Diagnostik	Untersuchung	Anmerkung
neu aufgetretene Symptome	digitale rektale Untersuchung	
	komplette Koloskopie mit Biopsie	spätestens postoperativ, falls präoperativ nicht durchführbar
	Rektoskopie / Sigmoidoskopie mit Biopsie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
	virtuelle Koloskopie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
Ausbreitung / Therapieplanung	Sonographie Abdomen	Empfehlung S3 Leitlinie
	CT Abdomen oder MRT Abdomen	zusätzlich empfohlen bei sonographischem v.a. Lebermetastasen oder bei nicht optimaler Beurteilbarkeit in der Sonographie
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	in der S3 Leitlinie empfohlen [11]
	CT Thorax	zusätzlich empfohlen
	CEA	

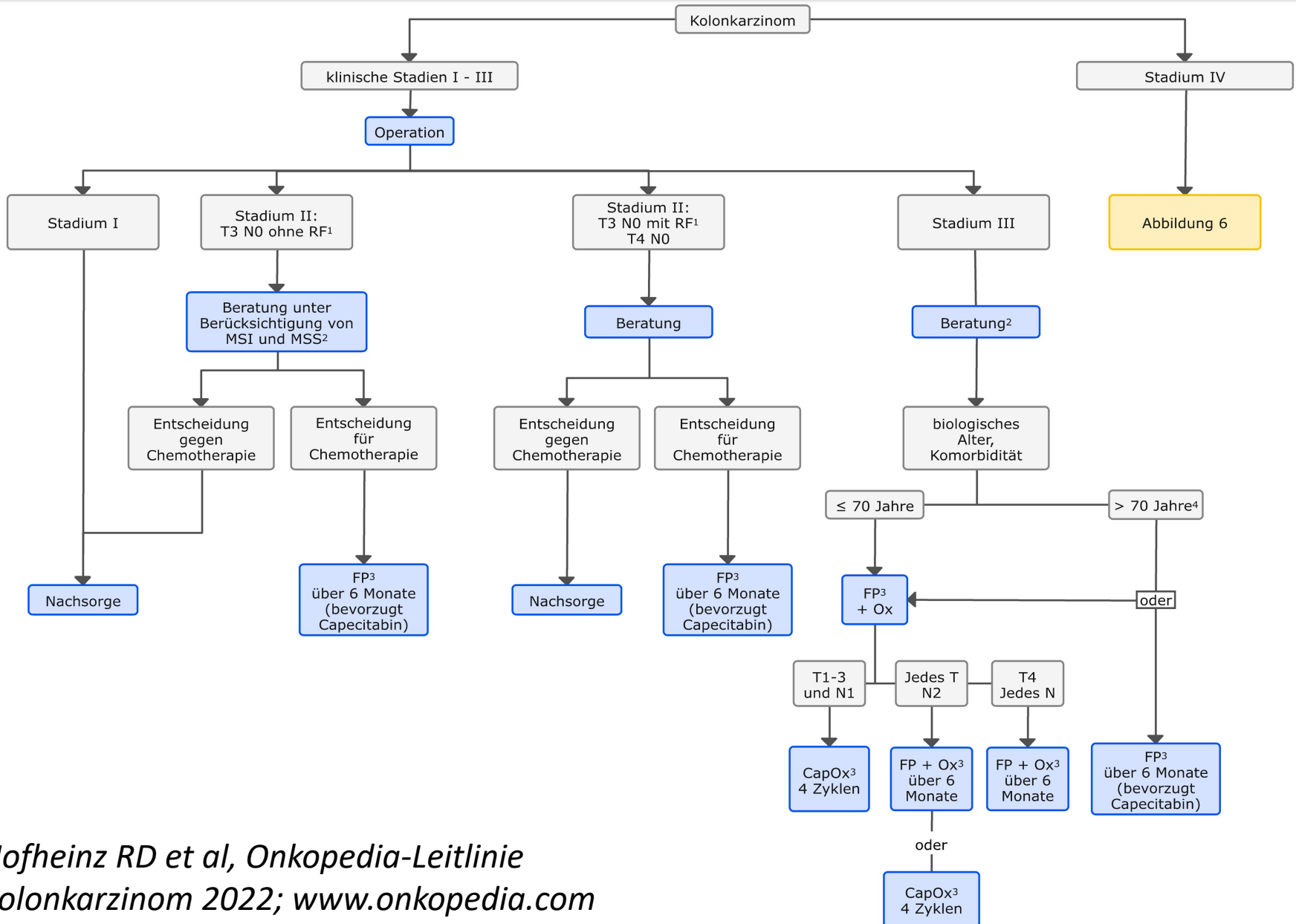
Kolonkarzinom - Staging

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 - 2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T1	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
IIIB	T3 - 4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T2-3	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T1-2	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
IIIC	T4a	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T3-T4a	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a (Fernmetastasen in einem Organ oder einer Lokalisation ohne Peritonealbefall)
IVB	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall)
IVC	jedes T	jedes N	M1c (Peritonealbefall mit oder ohne Fernmetastasen in anderen Organen oder Lokalisationen)

Kolonkarzinom – Prognostische Faktoren

- Patient*innen mit **rechtsseitigem** Kolonkarzinom, d. h. oral der Flexura coli sinistra, haben im Stadium III und IV eine **ungünstigere** Prognose als Pat. mit linksseitigem Kolonkarzinom
- **Rechtsseitige** Karzinome zeigen häufiger eine Hypermethylierung mit dem CpG Island Methylator Phenotype (CIMP), Hypermutationen aufgrund von Mikrosatelliteninstabilität (MSI), und *BRAF*-Mutationen
- In den Stadien I und II sind die prognostischen Unterschiede weniger deutlich

Kolonkarzinom – Therapiestruktur



Kolonkarzinom – Operative Therapie

Lokalisation	Operation
Zökum	Hemikolektomie rechts
Colon ascendens	Hemikolektomie rechts
Rechte Flexur	Erweiterte Hemikolektomie rechts
Colon transversum, proximal	Erweiterte Hemikolektomie rechts
Colon transversum, mittleres Drittel	Transversumresektion, ggfs. erweiterte Hemikolektomie rechts
Colon transversum, distal	Erweiterte Hemikolektomie links
Linke Flexur	Erweiterte Hemikolektomie links
Colon descendens	Hemikolektomie links
Sigma, proximal	Hemikolektomie links
Sigma, mittel und distal	Onkologische Sigmaresektion
Palliative Situation	Keine Resektion eines asymptomatischen Primarius

Kolonkarzinom – Argumente für eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II

- T4-Tumor
- Tumorperforation
- Intraoperativer Tumoreinriss
- Operation unter Notfallbedingungen
- Weniger als 12 untersuchte Lymphknoten
- Histopathologisch dokumentierte Lymph- oder Blutgefäßinfiltration (L1/V1)
- Undifferenzierter Tumor (G3)
- Mikrosatellitenstabilität (MSS)

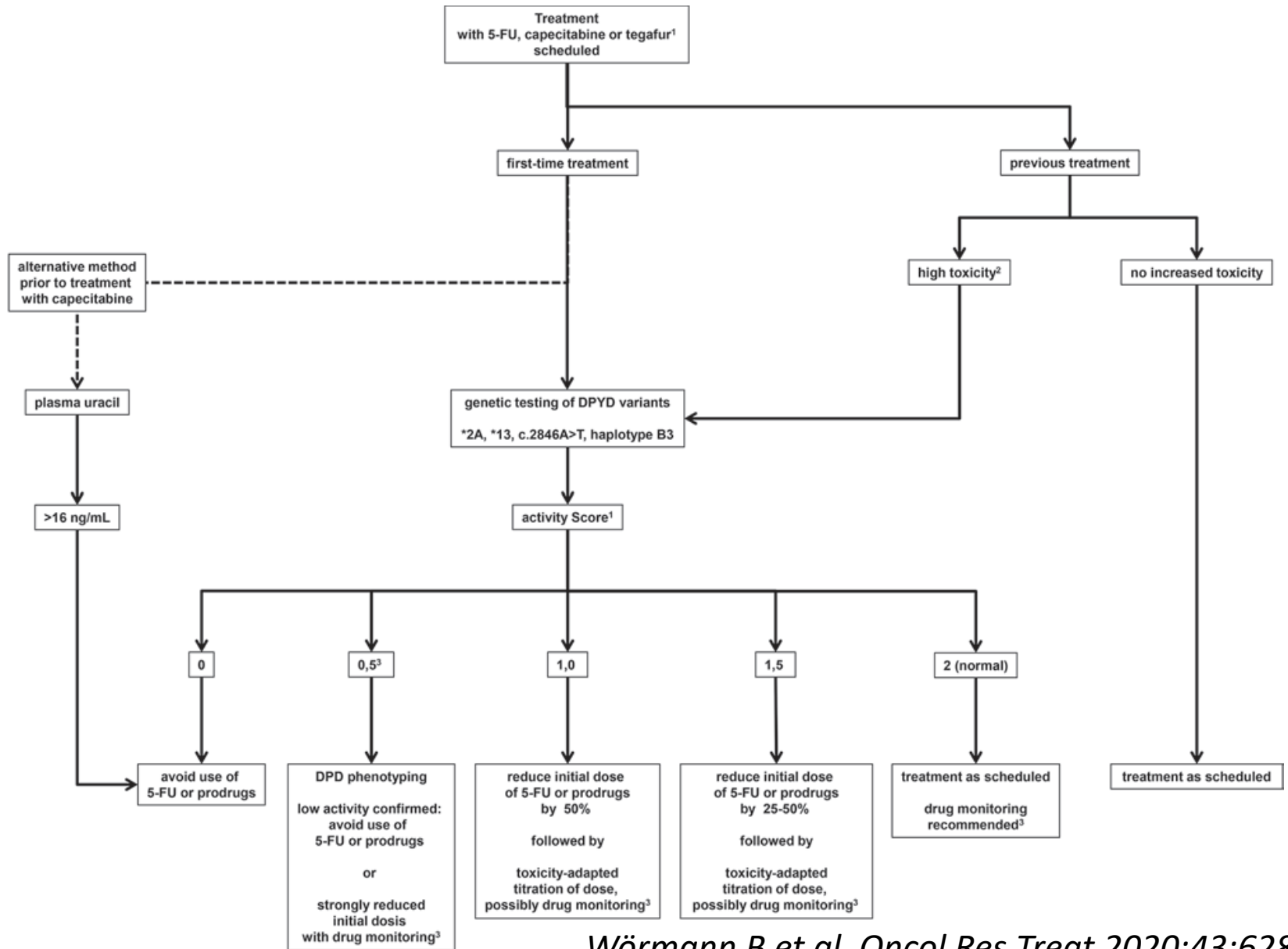
Kolonkarzinom – wichtige Aspekte im Stadium III

- Altersadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate 65%
- Geringes Lokalrezidivrisiko
- 5-FU/Folinsäure mit Oxaliplatin ist Standard
- Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX) ist (mindestens) äquieffektiv
- Infusionsprotokolle mit 5-FU-Gabe über 46-48 Stunden in einer Pumpe wie FOLFOX6 sollten gegenüber FOLFOX4 bevorzugt eingesetzt werden
- Bei Pat. mit niedrigem Rezidivrisiko (T1-3 und N1-Stadium) ist eine 3-monatige oxaliplatinhaltige Therapie in Kombination mit Capecitabin (CAPOX) ausreichend
- Bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko (N2-Stadium) konnte jedoch in der IDEA Analyse die Nicht-Unterlegenheit einer dreimonatigen Therapie **nicht** gezeigt werden
- Bei > 70-Jährigen ist Capecitabin-Monotherapie Standard

Kolonkarzinom – Einsatz von Fluoropyrimidinen

- In Deutschland und Österreich muss vor einer 5-Fluorouracil-haltigen Chemotherapie eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) Gen-Loci ausgeschlossen werden
- Empfehlungen für das sich daraus ergebende Vorgehen (Dosisreduzierung von 5-FU im Falle heterozygoter DPD-Mutationen, Verzicht auf 5-FU bei homozygoten DPD-Mutationen) wurden in einem Konsensus-Paper unter Beteiligung einer Vielzahl von Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften dargestellt

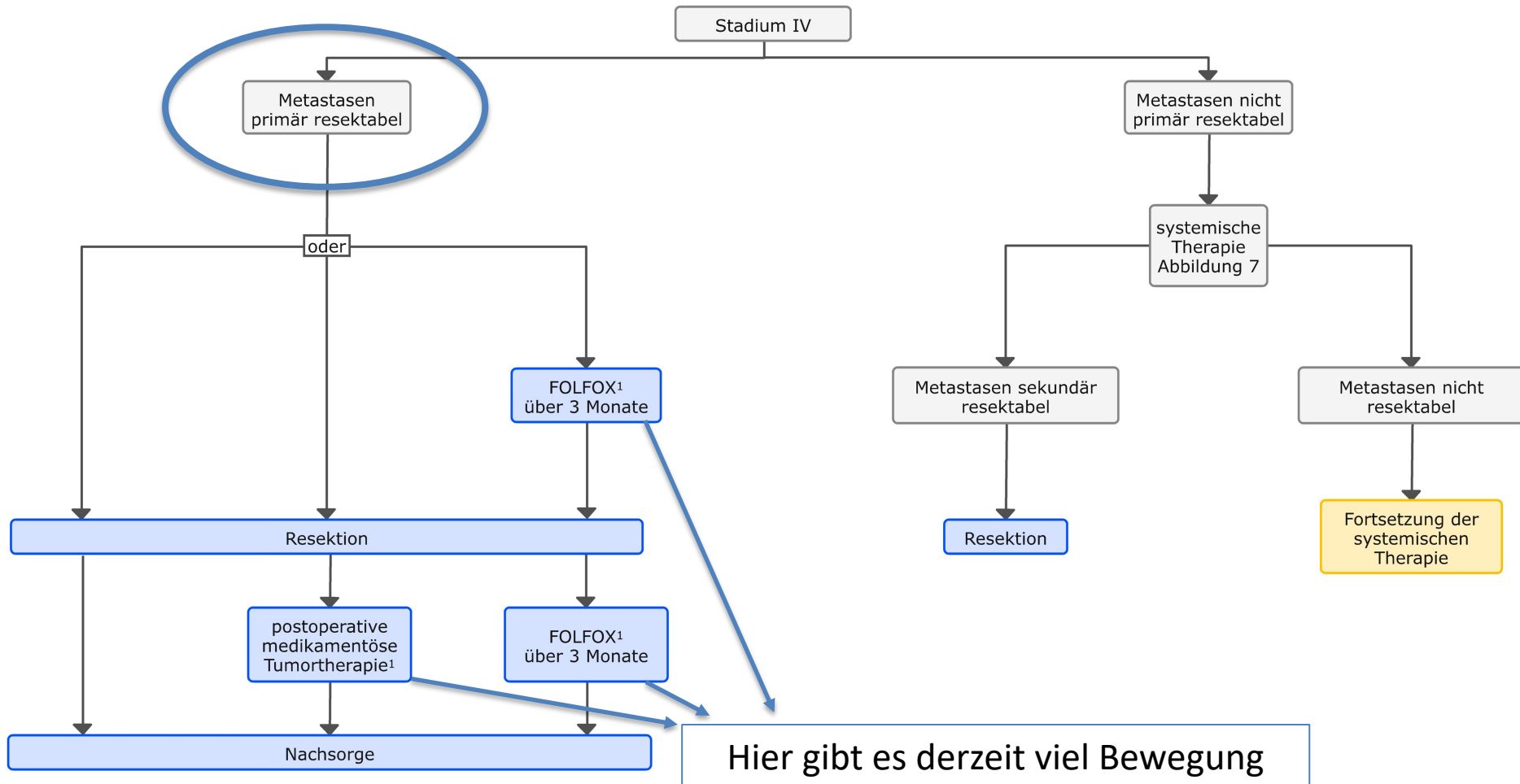
Kolonkarzinom – DPYD-Testung



Kolonkarzinom – DPYD Score

Genotype	Activity score
Not carrier of decreased function/no function <i>DPYD</i> variant (*1/*1)	2.0
Heterozygous carrier of decreased function <i>DPYD</i> variant (*1/c.1236G>A or *1/c.2846A>T)	1.5
Heterozygous carrier of no function <i>DPYD</i> variant (*1/*2A or *1/*13)	1
Carrier of two decreased function <i>DPYD</i> variants (e.g., *1/c.1236G>A and *1/c.2846A>T) or Carrier of one reduced function <i>DYPD</i> variant and one no function variant (combination of c.1236G>A or *1/c.2846A>T with *2A or *13, such as c.2846A>T)	0.5*
Homozygous carrier of no function <i>DPYD</i> variant (*2A/*2A; *13/*13) or Heterozygous carrier of two no function <i>DPYD</i> variants (*2A/*13)	0

Kolonkarzinom – Therapiestruktur bei metastasierter Erkrankung



Kolonkarzinom – Kriterien zur Operabilität hepatischer Metastasen

- Ausschluss nicht resektabler, extrahepatischer Metastasen
- > 30 % funktionsfähiges, residuales Lebergewebe postoperativ
- Ausreichender Sicherheitsabstand zu kritischen Lebergefäßen
- Keine hepatische Insuffizienz, keine Leberzirrhose Child B oder C
- ECOG 0 – 2
- Keine schwere Komorbidität

Entscheidungen über die Resektabilität von Lebermetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Kolorektales Karzinom – **Fong-Score** zur Operabilität hepatischer Metastasen

- Nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose
- Krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen < 12 Monate
- > 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung
- CEA präoperativ > 200 ng/ml
- Größter Metastasendurchmesser > 5 cm in der präoperativen Bildgebung

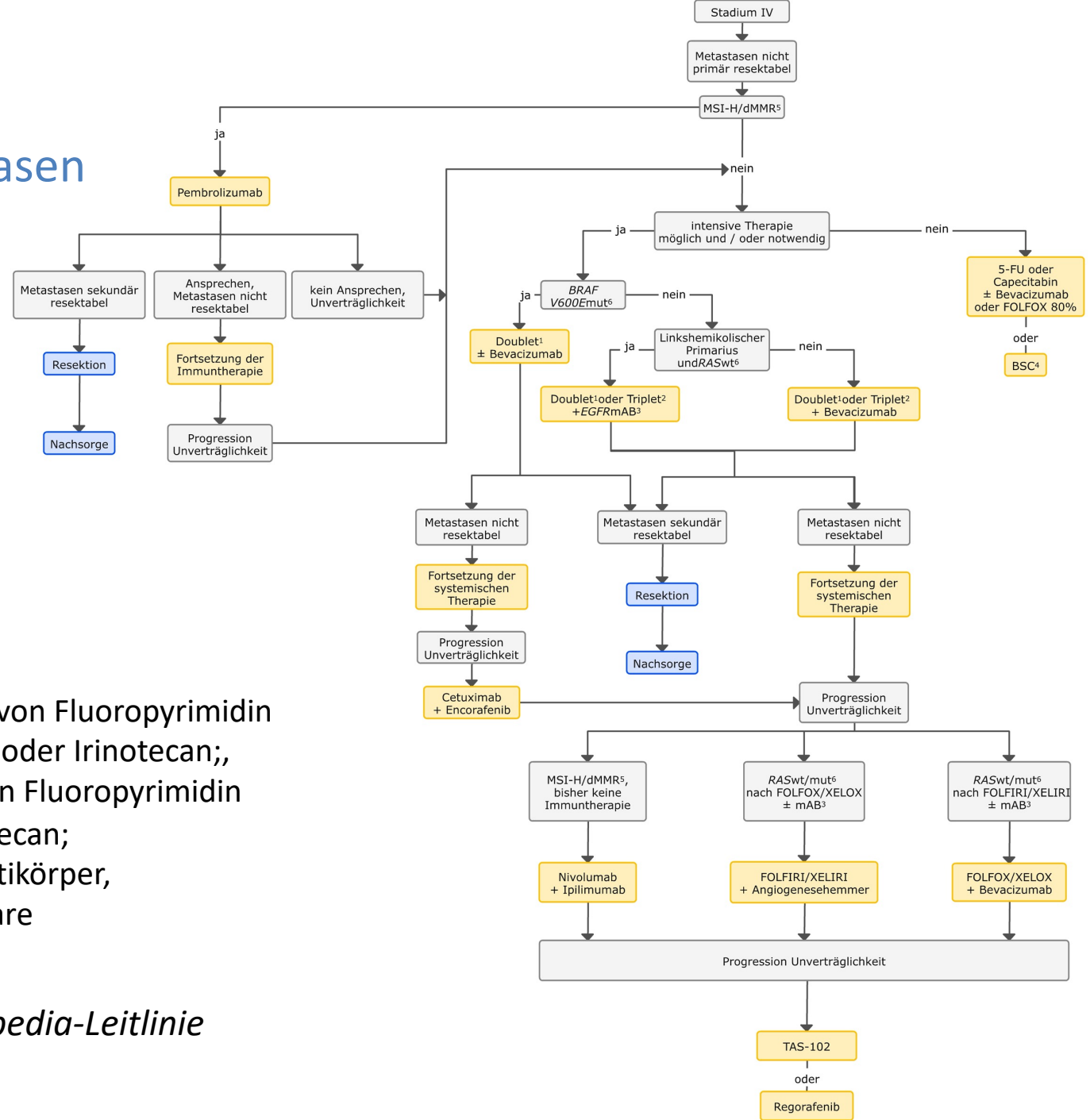
Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, ein Score fasst dies zusammen:

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in %
0	niedrig	60 – 75
1 – 2	intermediär	40 – 45
3 – 5	hoch	15 – 30

Fong Y et al, Ann Surg 1999;230:208-318

Hofheinz RD et al, Onkopedia-Leitlinie Kolonkarzinom 2022; www.onkopedia.com

Kolonkarzinom – nicht primär resektable Metastasen



¹ Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan;

² Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan;

³ mAB – monoklonaler Antikörper,

⁴ BSC – Best Supportive Care

Kolonkarzinom – nicht primär resektable Metastasen

MSI-High bzw. dMMR

KEYNOTE-177

André et al, NEJM 2020

Diaz et al, Lancet Oncol 2022

n = 307

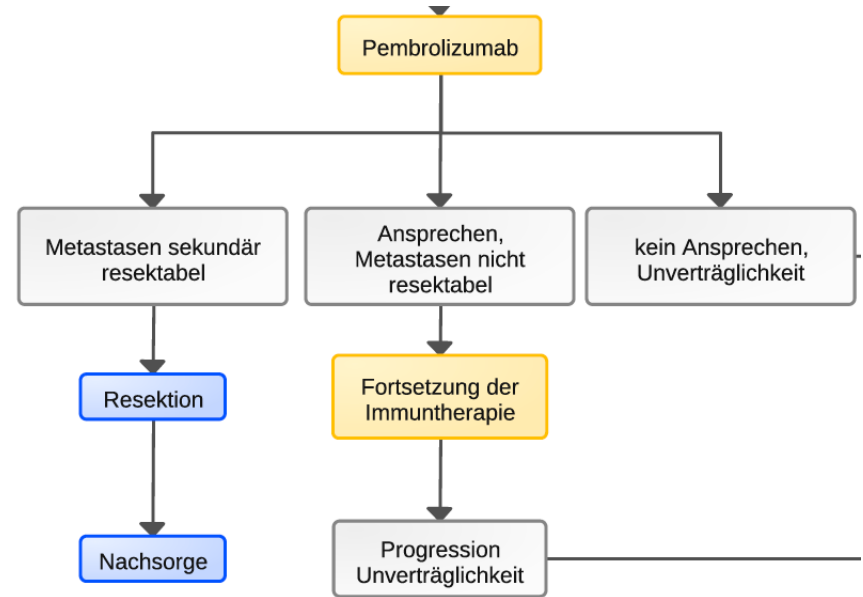
Pembrolizumab vs Chemo-Immuntherapie
(FOLFOX/FOLFIRI ± Bevacizumab
oder Cetuximab)

Follow-up 44.5 Mo.:

PFS 16.5 (5.4 – 38.1) vs 8.2 (6.1 – 10.2) Mo. (HR 0.60; p = 0.0002)

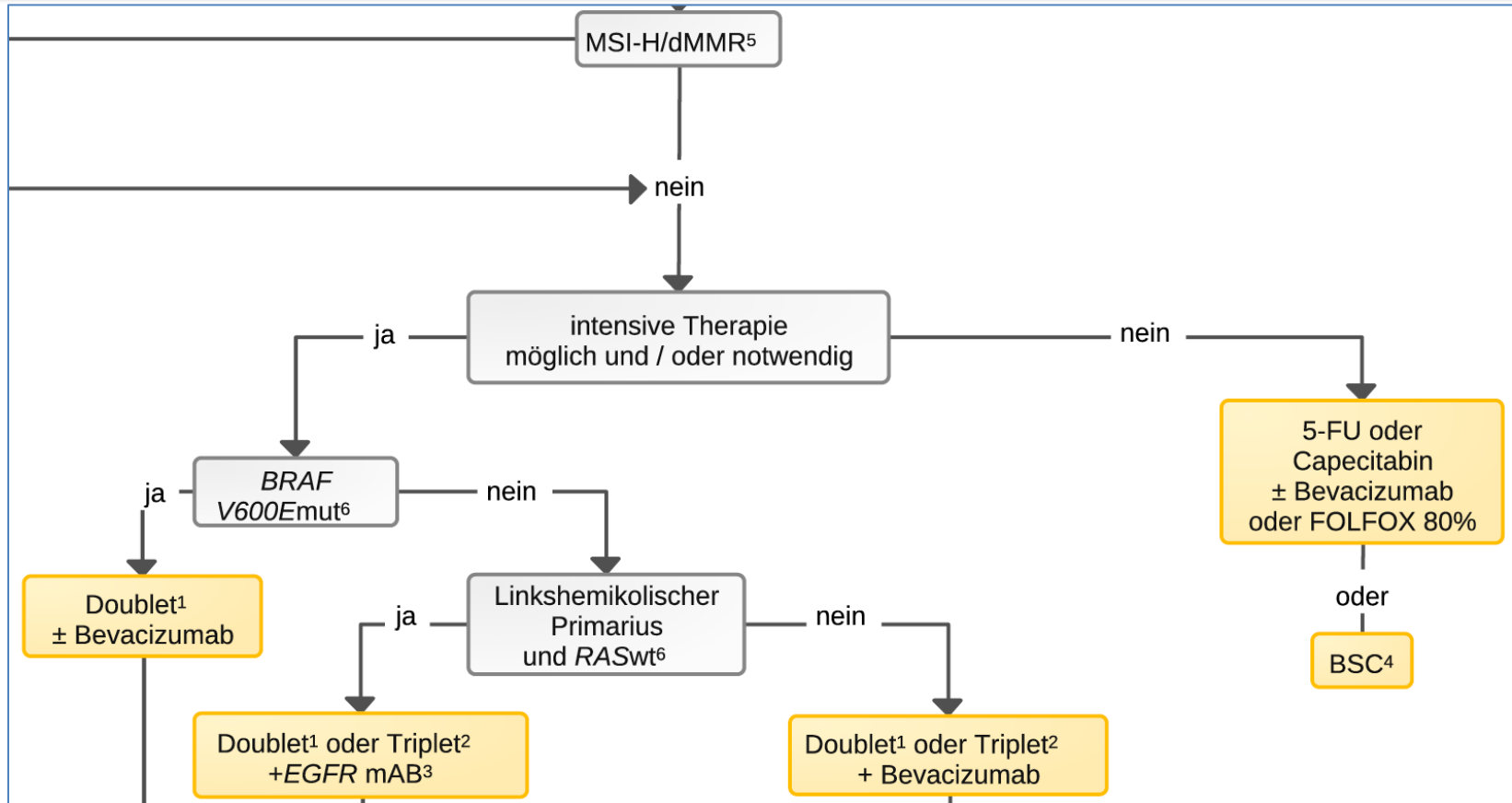
OS NR (49.2 – NR) vs 36.7 (27.6 – NR) Mo. (HR 0.74; p = 0.036) („n.s.“)

- N.B.: Pembrolizumab hat keine Zulassung auf Basis hoher Tumormutationslast



Kolonkarzinom – nicht primär resektable Metastasen

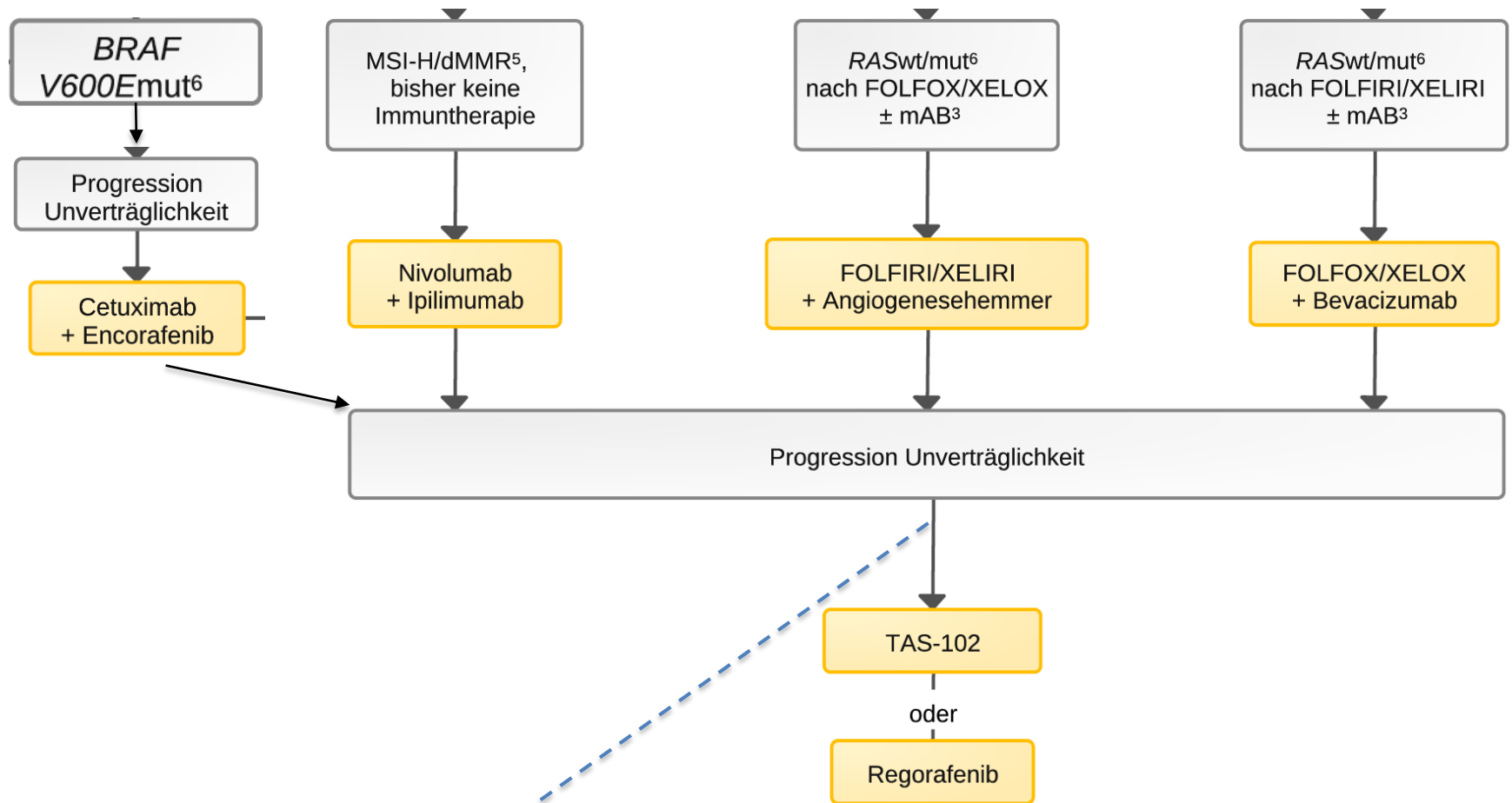
MSS bzw. pMMR



- In der Primärtherapie wird (bislang) nur der RAS-Status berücksichtigt
- Bei gutem Ansprechen „Erhaltungstherapie“ mit FP + Beva erwägen

Kolonkarzinom – nicht resektable Metastasen

Zweit- und Drittlinientherapie



- Bei „fitten“ Patient(inn)en Vorstellung im Molekularen Tumorboard erwägen

Einzelfallentscheidungen in der Zweit- und Drittlinientherapie

- Für Pat. mit *HER2*-Positivität (insbesondere nach anti-*EGFR*-Therapie und bei linksseitigen Tumoren) besteht eine Therapieoption mit Trastuzumab/Lapatinib, Trastuzumab/Pertuzumab oder Trastuzumab-Deruxtecan
 - **Zulassungen dieser Medikamente für diese Behandlungssituation stehen aber aus**
- Pat., deren Tumor eine *NTRK*-Fusion aufweist, können zulassungskonform mit den Tyrosinkinasehemmern Larotrectinib und Entrectinib behandelt werden

Kolonkarzinom – Nachsorge (Empfehlungen für Deutschland)

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X
CEA	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie Abdomen	X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie	X	X					X

Kolonkarzinom

