
Management des Kolonkarzinoms

Im Rahmen des zweijährigen Videokonferenz-Zyklus

Schlaue Stunde

25. Juni 2019



Prof. Dr. med. Markus Zuber

Klinik für Viszeral-, Gefäss- und Thoraxchirurgie

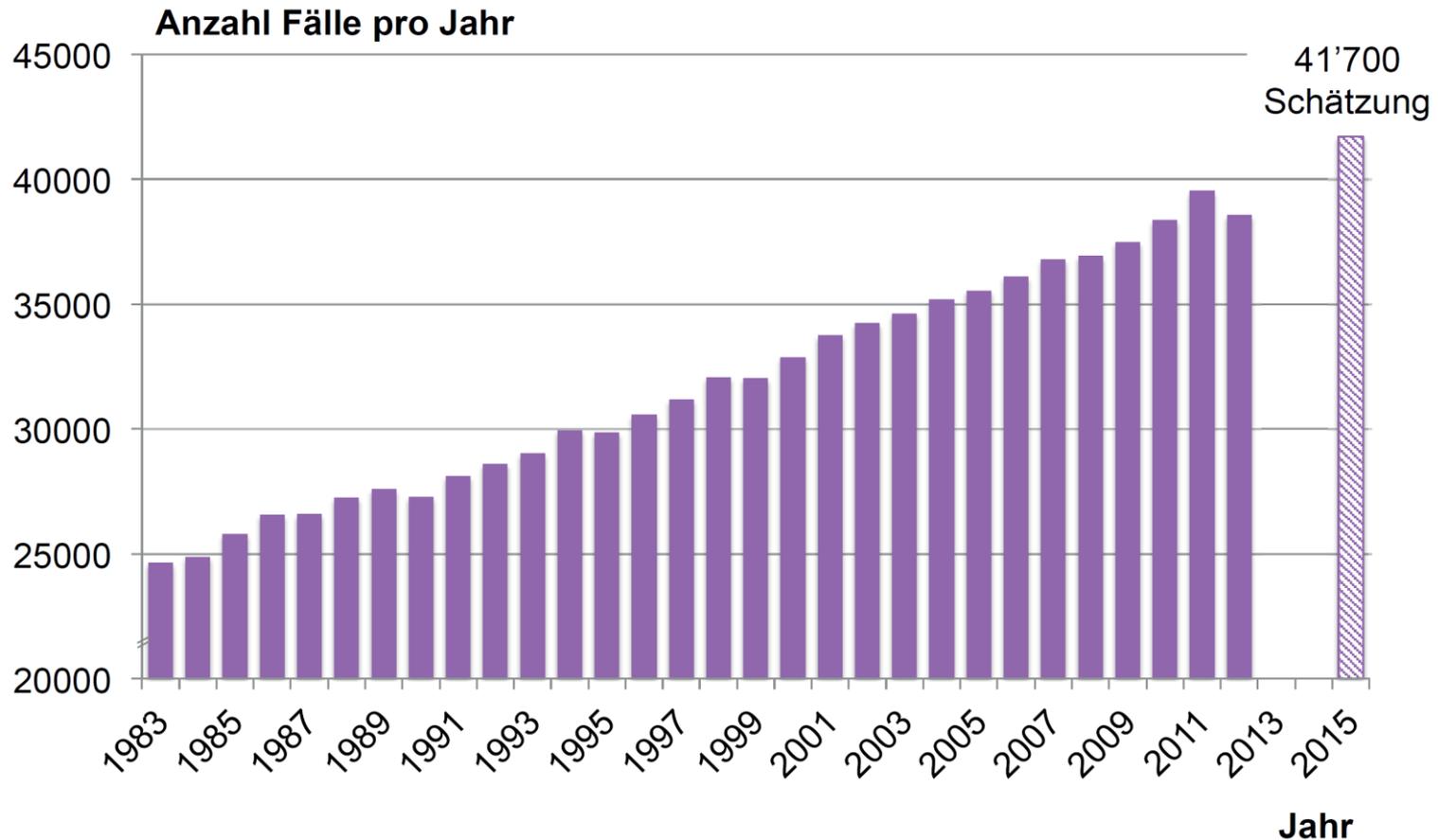
Departement Operative Medizin

Kantonsspital Olten

www.so-H.ch

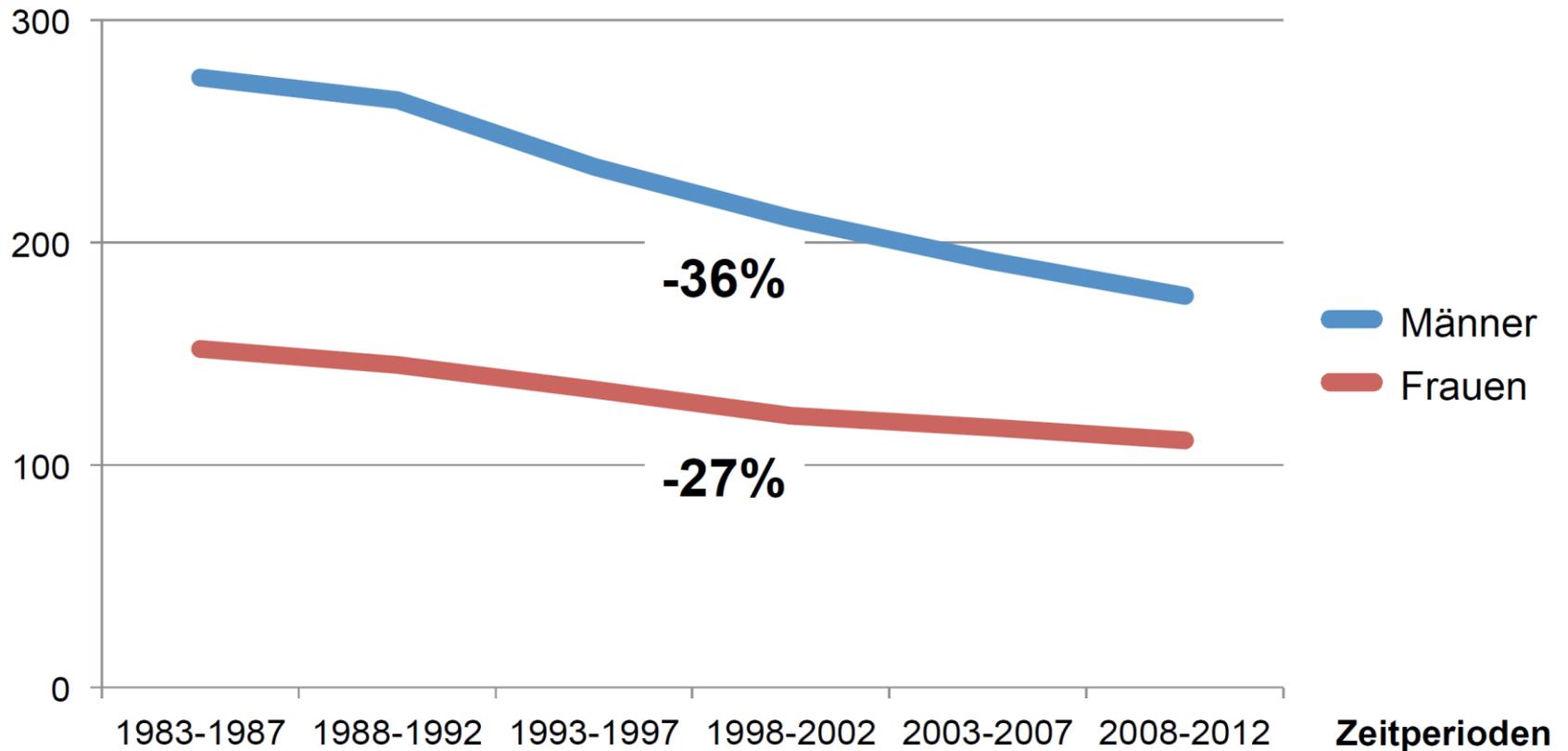


Inzidenzen Krebs in der Schweiz 1983 - 2015

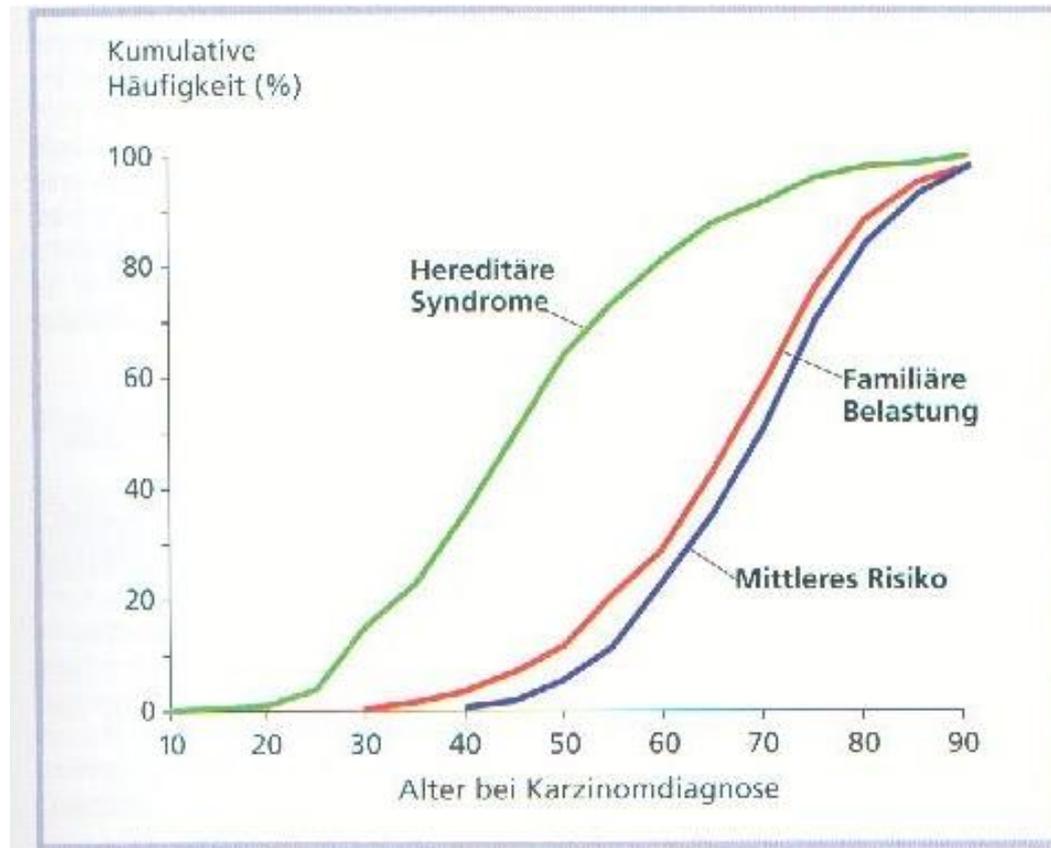


Mortalität Krebs in der Schweiz 1983 - 2012

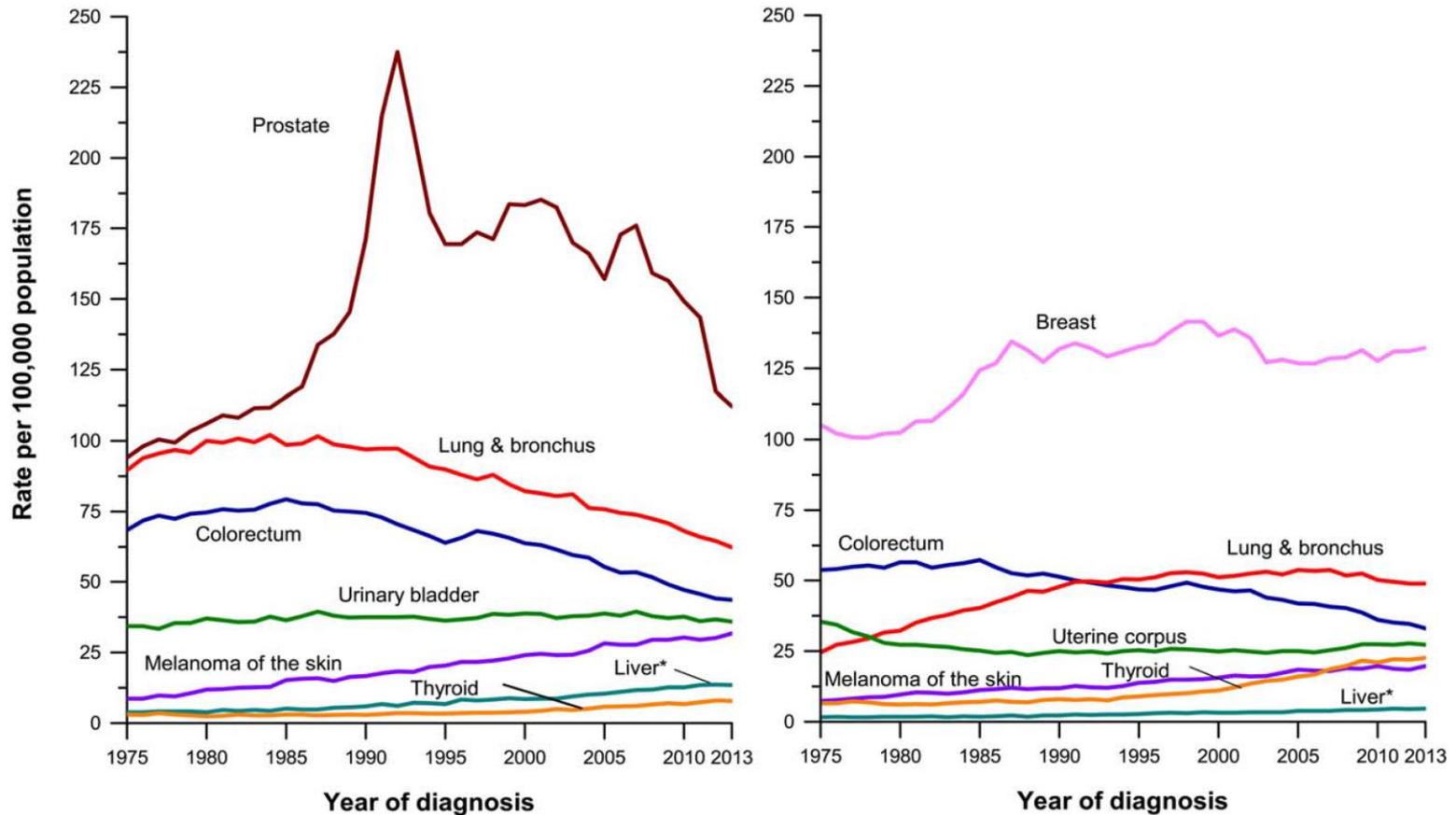
Sterberaten pro 100'000 Einwohner (altersstandardisiert)



Alter und Häufigkeit CRC in der Schweiz



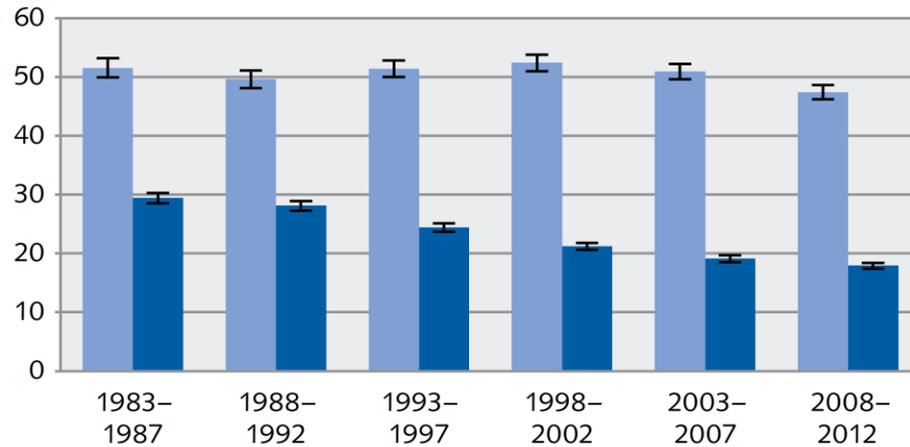
Inzidenzen CRC in den USA 1975 - 2013



Inzidenzen CRC in der Schweiz 1983 - 2012

Rate pro 100'000 Einwohner, Europastandard

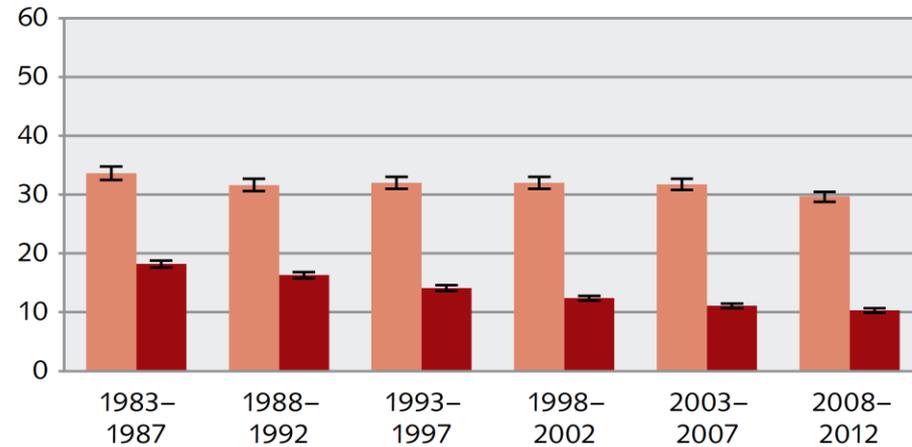
Männer



Neuerkrankungen* Sterbefälle

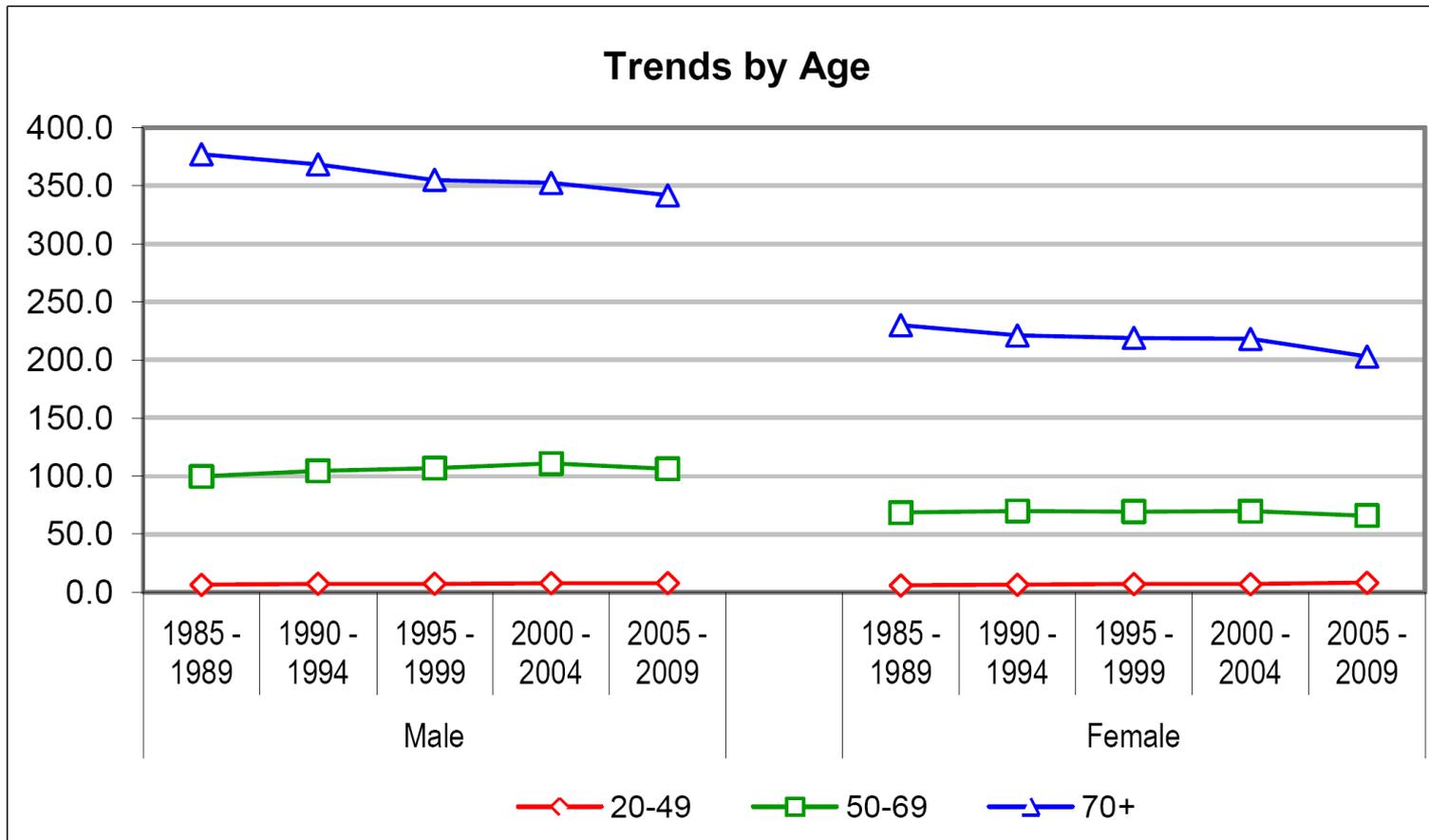
Vertrauensintervall 95%

Frauen

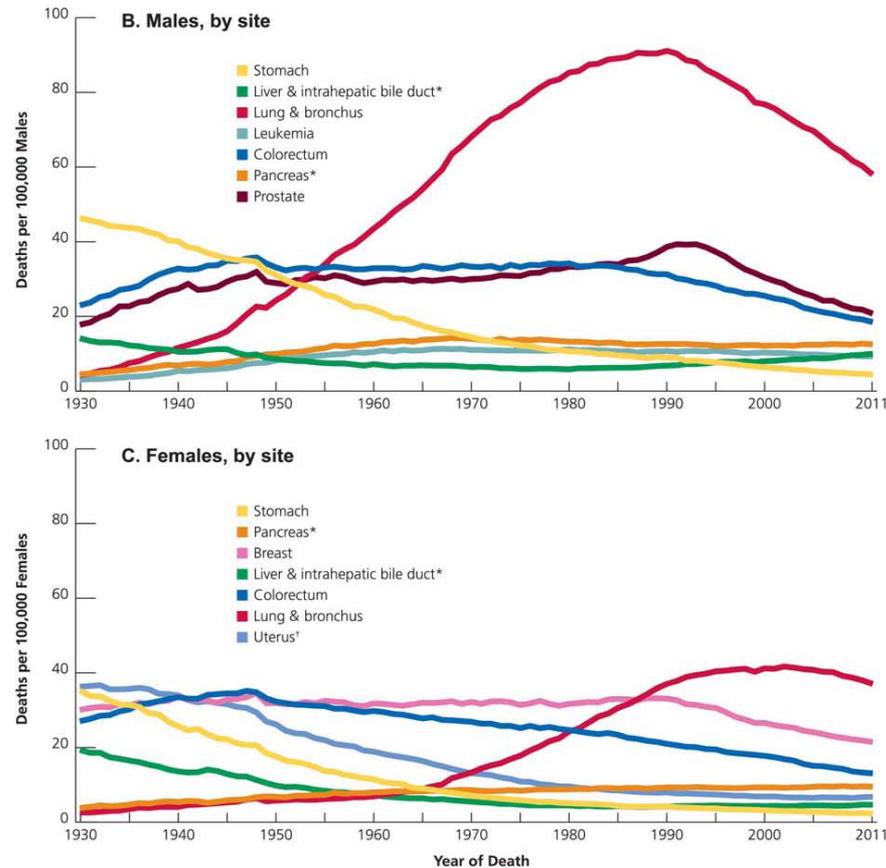


Neuerkrankungen* Sterbefälle

Inzidenzen nach Alter für CRC in der Schweiz

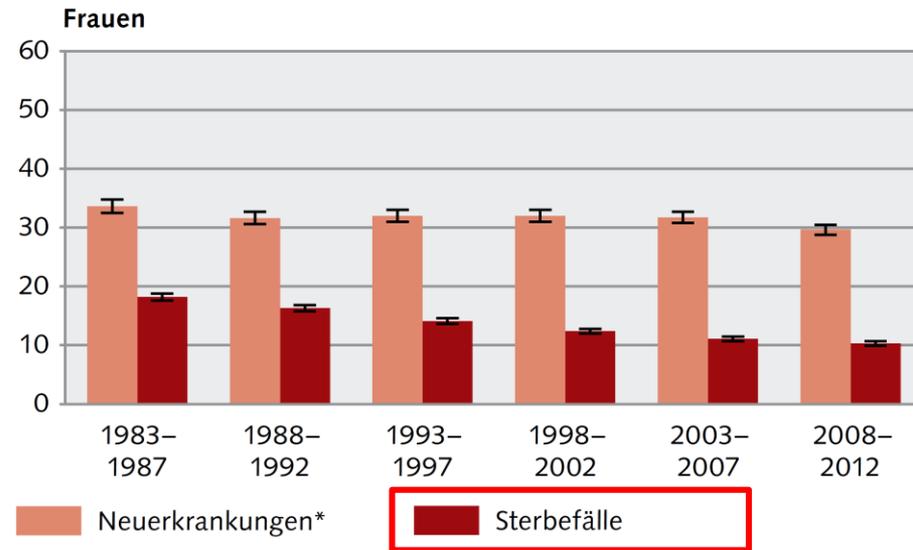
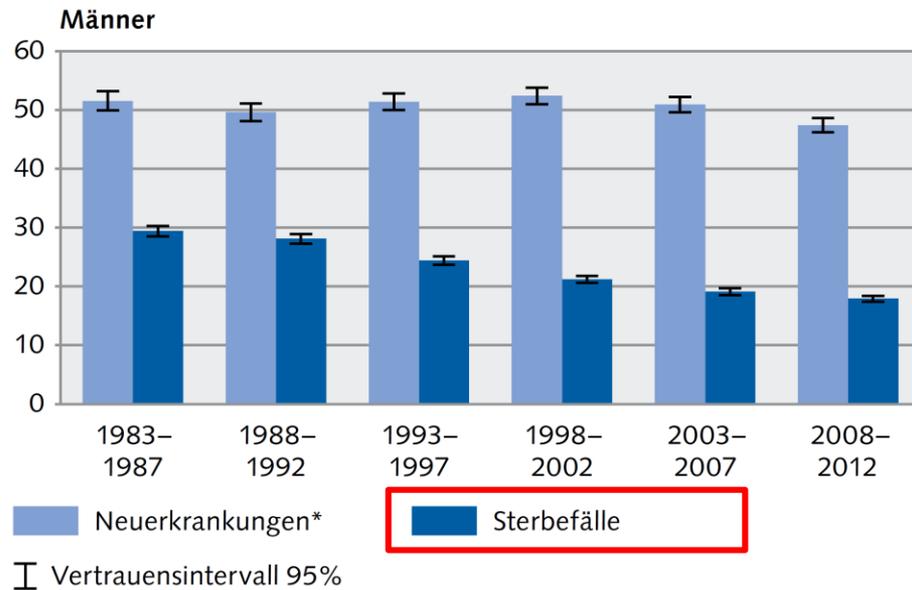


Mortalität für CRC in den USA 1930 - 2011

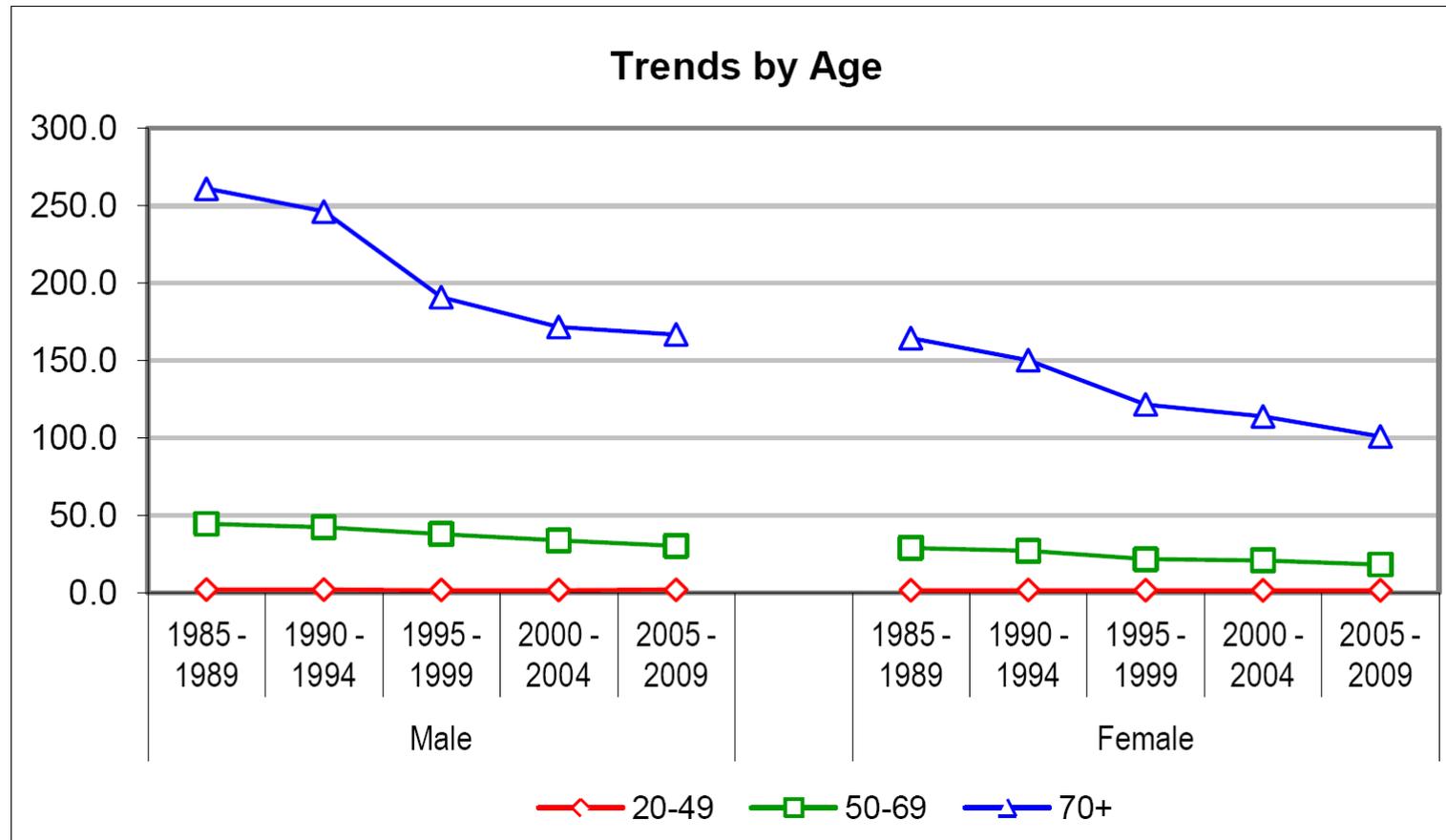


Mortalität CRC in der Schweiz 1983 - 2012

Rate pro 100'000 Einwohner, Europastandard



Mortalität: Trends nach Alter für CRC in der Schweiz



Kolonkarzinom-Behandlung

Ziele

- *Frühere* Diagnosestellung und Therapie
- Operationen nach chirurgisch onkologischen Prinzipien
- Tumorkontrolle *minimal residual disease*
- *Früherer* Nachweis *resezierbarer* Rezidive und metachroner Zweitkarzinome

Diagnostik

- Kolonoskopie und Biopsie
- Histopathologie

Der Rest ist Staging

Präoperatives Staging

- Labor
 - CEA
- Bildgebung
 - CT Thorax / Abdomen
 - (- Ultraschall)
 - (- MRI Lebermetastasen)
 - (- PET / CT Ausschluss
extrahepatischer Manifestation)

Intraoperatives Staging

- Intraoperative Schnellschnitte Resektionsränder
- Bimanuelle Leberpalpation Lebermetastasen
- Intraoperativer US Leber Lebermetastasen
- PCR: Spülung / Blut Besseres Staging^{3*}
- Sentinel Lymphknoten-Verfahren Besseres Staging^{1*, 2*}
- Knochenmark-Analyse Besseres Staging^{4*}

* → Exakteres Staging - stage migration - besseres Überleben !

¹ Viehl CT et al. Ann Surg Oncol 2012; 19: 1959 - 1965

² Nissan A et al. Ann Surg 2012; 256: 412 - 427

³ Guller U et al. Ann Surg 2002; 235: 226 - 231 ⁴ Viehl CT et al. Cancer Med 2017; 6

Prognosefaktoren

TNM Klassifikation UICC 8. Auflage 2017

- pT1 Submukosa
- pT2 Muskularis propria
- pT3 Subserosa od. nicht peritonealisiertes perikolisches, perirektales Gewebe
- pT4 Andere Strukturen und / Perforation Peritoneum

- pN1 - 3 regionäre LK (pN1c Satellit im Fettgewebe)
- pN2 ≥ 4 regionäre LK

Prognosefaktoren

TNM - Stadien

T1			Stage I
T2			
T3	N0	M0	Stage II
T4			
any T	N1 N2	M0	Stage III
any T	any N	M1	Stage IV

Prognosefaktoren

TNM - Stadien

<i>Stadium</i>	<i>5-Jahres-Überleben</i>
I	90 %
II	75 %
III	50 % <i>Adjuvante Therapie</i>
IV	< 5 %

Prognosefaktoren

TNM - Stadien

<i>Stadium</i>	<i>5-Jahres-Überleben</i>
I	90 %
II	75 %
III A T1+2 N1	60 % <i>Adjuvante Therapie</i>
B T3+4 N1	42 %
C T1-4 N2	27 %

Prognosefaktoren

TNM Residualtumor R - UICC 8. Auflage 2017 (1997)

Rx	Wurde nicht bestimmt
R0	Kein Residualtumor am Resektatrand
R1	Mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
R2	Makroskopisch nachgewiesener Residualtumor

Prognosefaktoren

Resektion des Primärtumors

Resektion	5-Jahres-Überleben
R0	63 %
R1, R2	3 %

Prognosefaktoren Metastasen

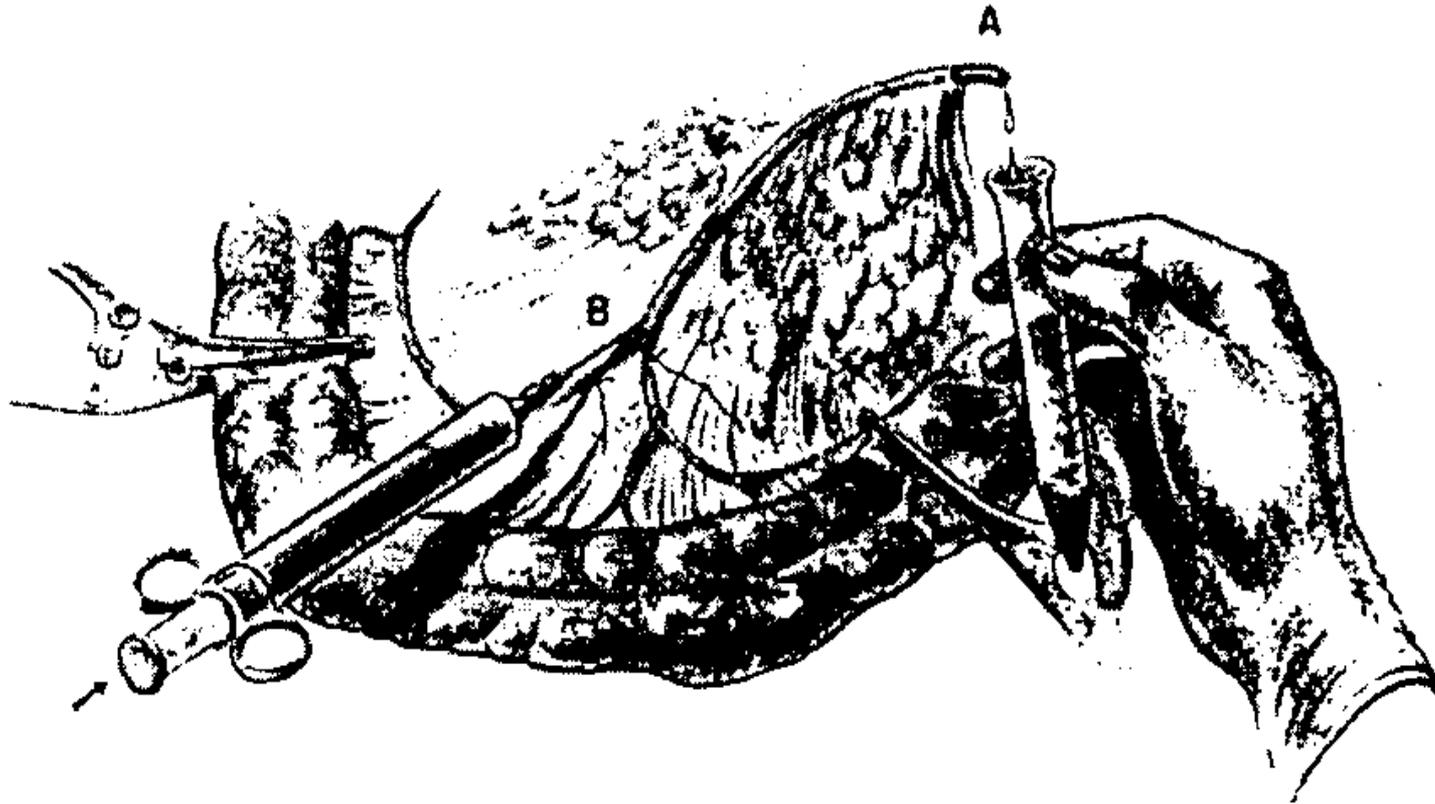
Metastasierung

- Venös

- Lymphatisch

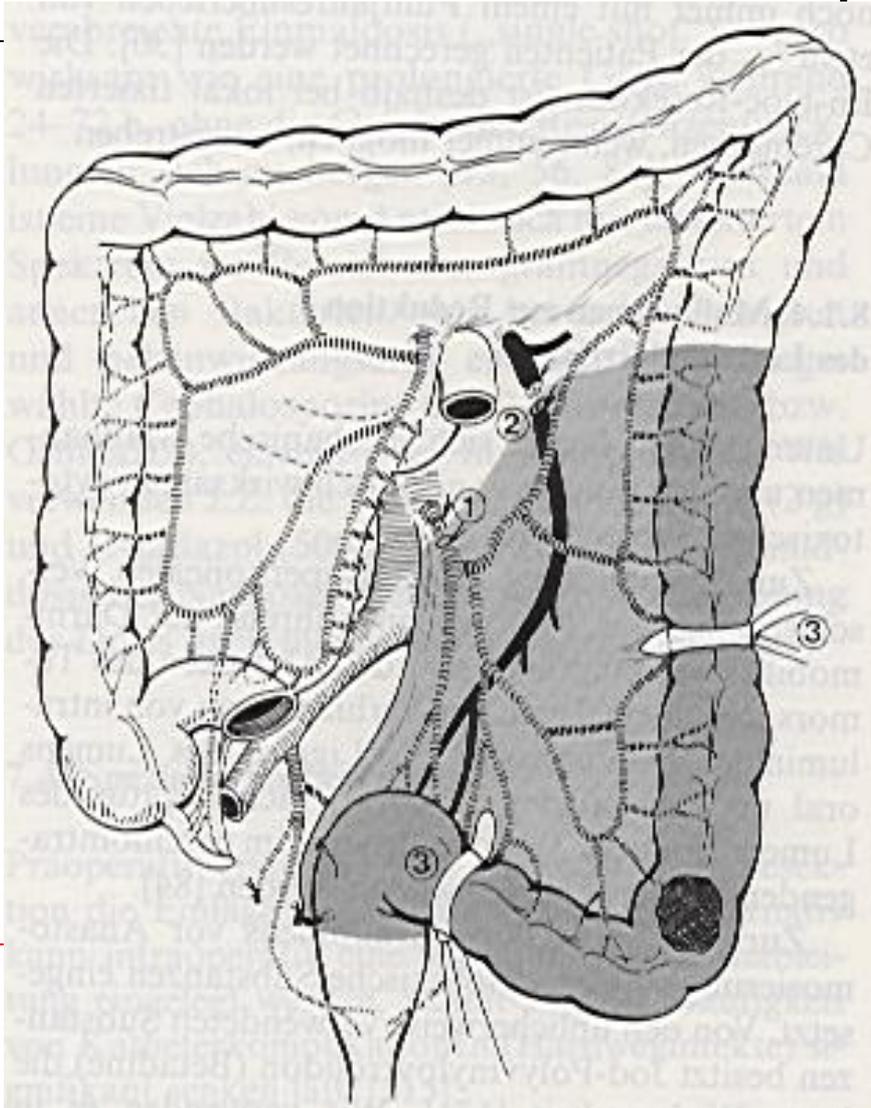
Prognosefaktoren

Tumor cells in the mesenteric venous blood



Prognosefaktoren

No-touch isolation technique



1. Ligatur zentrale Arterie
2. Ligatur zentrale Vene
3. Ligatur Darmlumen
4. Einpacken Tumor

Prognosefaktoren

Chirurg

- n = 1157 1984 - 1986 SGK RK
- 7 Kliniken (5 Universitäten, 2 grössere Lehrkrankenhäuser)

Resultate

Lokoregionäre Rezidive	10,5% (4-24%)
5-Jahres Überleben	47 % (27-54%)

Prognosefaktoren

Lymphknoten

Metastasierung

- Venös
- Lymphatisch

Lymphatische Dissemination

- Wichtigster Faktor für adjuvanten Therapieentscheid
- Wichtigster Prognosefaktor
- Anzahl LK
- pN1 oder pN2

Prognosefaktoren

Lymphknoten

Number of LN examined vs. Frequency of Metastasis

number of LN examined	frequency of LN metastasis
up to 5	20,7%
6 - 11	37,8%
12 - 20	44,8%
more than 20	48,1%

adopted from Studiengruppe KRK 1984-1986

Prognosefaktoren Stadium II

n Lymphknoten

5-Jahres-Überleben

1 - 2

64 %

> 25

86 %

Swanson RS et al. Ann Surg Oncol 2003; 10: 65

< 14

68 %

≥ 14

82 %

Tepper JE et al. J Clin Oncol 2001; 19: 157

Prognosefaktoren

Lymphknoten TNM Klassifikation UICC 2017 (1997)

Anzahl zu resezierende Lymphknoten

$n = 12$

Mindestens!

Kolonkarzinome

Chirurgie

Chirurgie ist die *einzigste kurative* Therapie
für Kolonkarzinome und deren Rezidive

Chirurgie: Geringe Morbidität und Mortalität

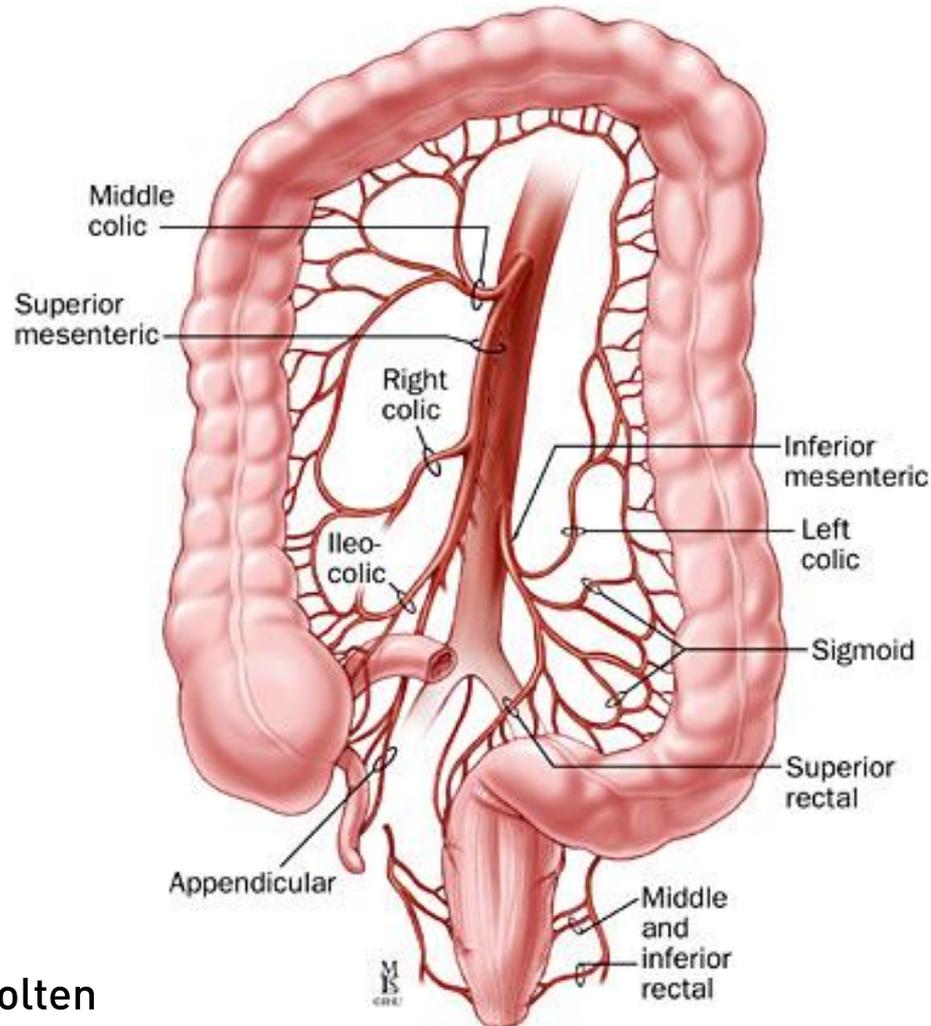
Prinzipien der chirurgischen Behandlung

- Vorbereitung
- Ernährungsstatus (Albumin) Immunnutrition
 - Thromboembolie-Prophylaxe
- Einleitung
- Antibiotikaprophylaxe *single shot*
 - Op-Zeit 4 Stunden: Wiederholung intraoperativ
- Operation
- Anastomose: Vaskularisation, Spannungsfreiheit
 - Einreihige, fortlaufende, extramuköse Naht

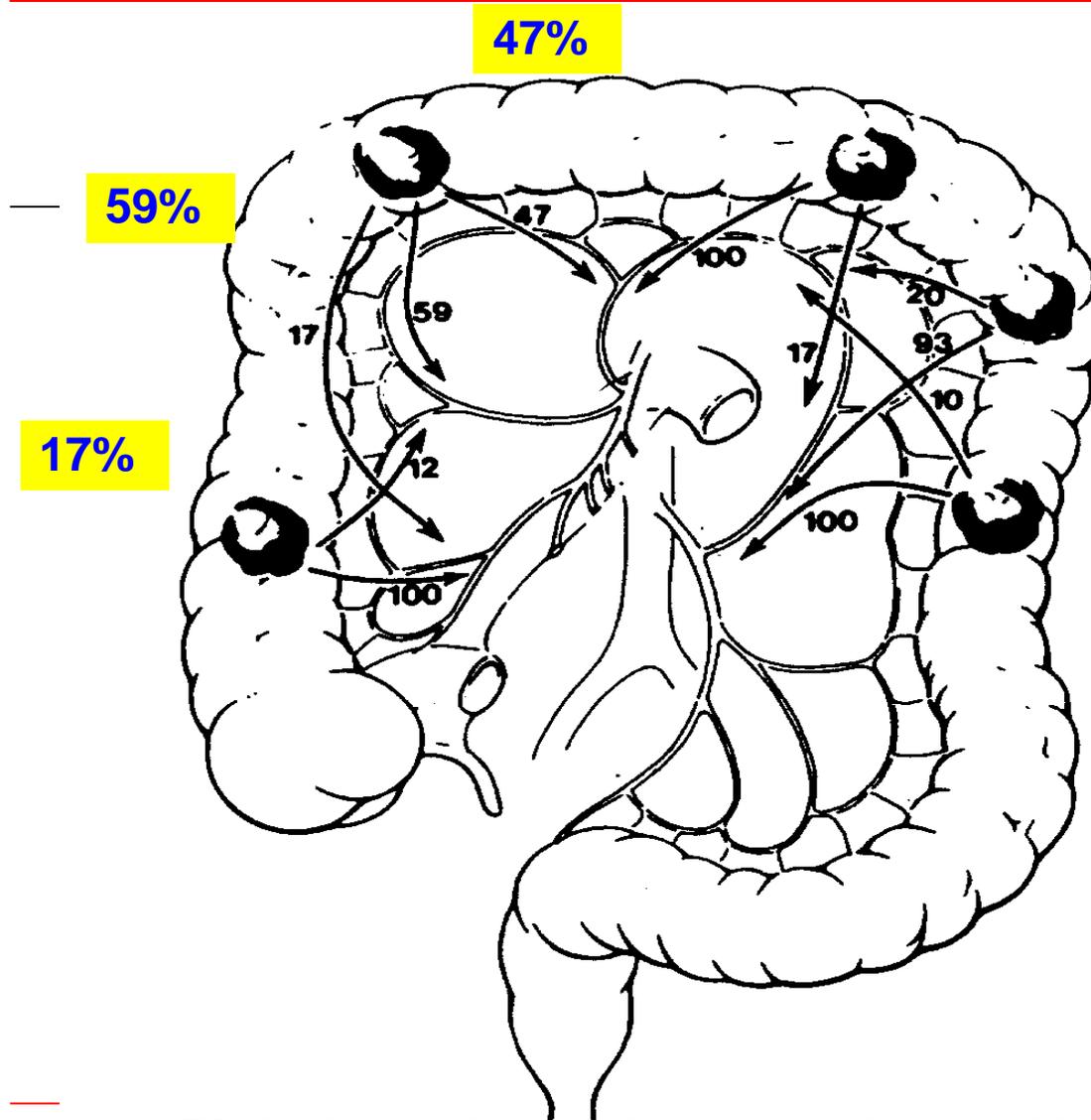
Prinzipien der chirurgischen Onkologie

- Tumorfremde Resektionsränder proximal, distal, zirkulär
- Präparation entlang anatomischer Schichten
- En bloc Resektionen
- Minimale Tumormanipulation
- Keine Verletzungen des Tumorgewebes
- Minimaler Blutverlust
- Multiviszerale Resektionen
- Lymphabfluss / Lymphknoten Minimum $n = 12$
- Problematik der Karzinome: Rechte Flexur

Blutversorgung Kolon



Lymphknotenmetastasen - Lokalisation Kolonkarzinom



Hertzer FP. In: Weiss L, eds. Lymphatic System Metastases. Boston: GK Hall, 1980: 283

Park IJ et al. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1501 - 1506

Chirurgisches Resektionsausmass

Indikation

Operation

Coecum Ca
Ascendens Ca

Hemikolektomie rechts
Hemikolektomie rechts

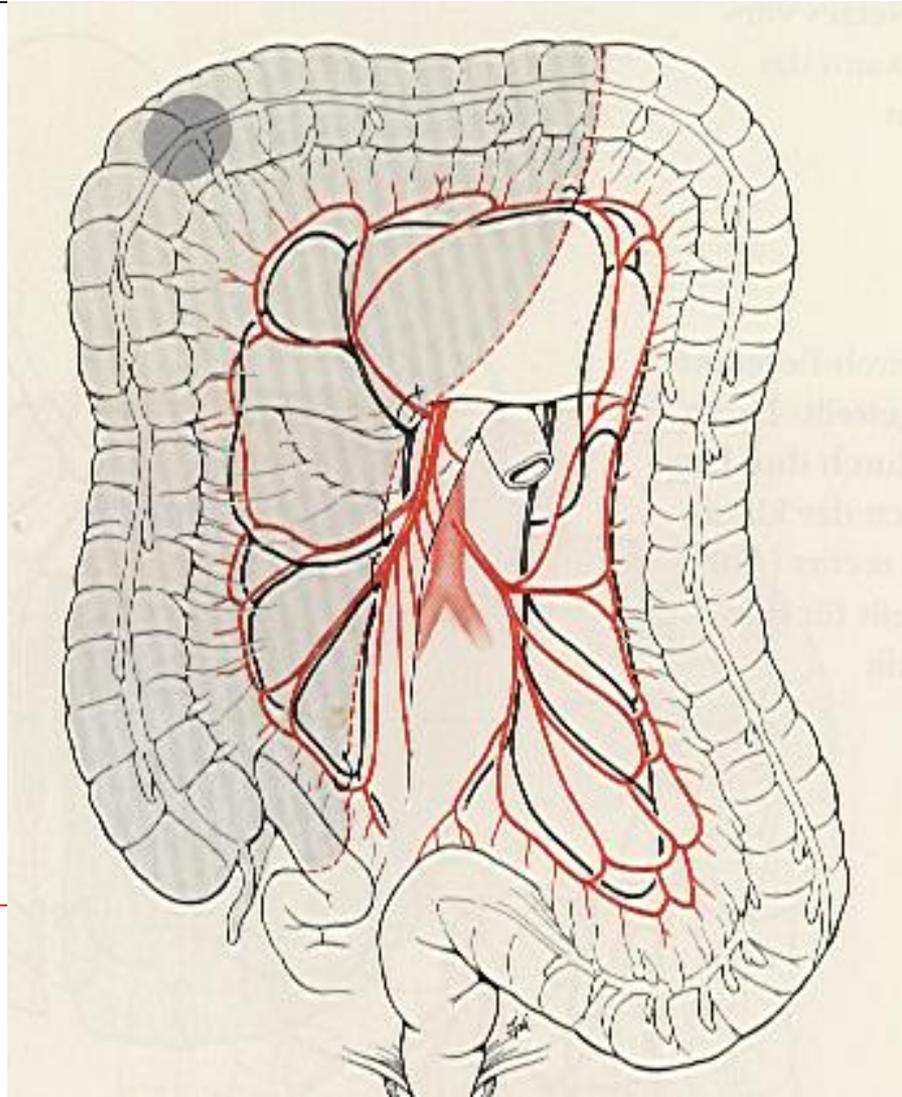
Transversum Ca rechts
Transversum Ca links

Erweiterte Hemikolektomie rechts
Erweiterte Hemikolektomie links

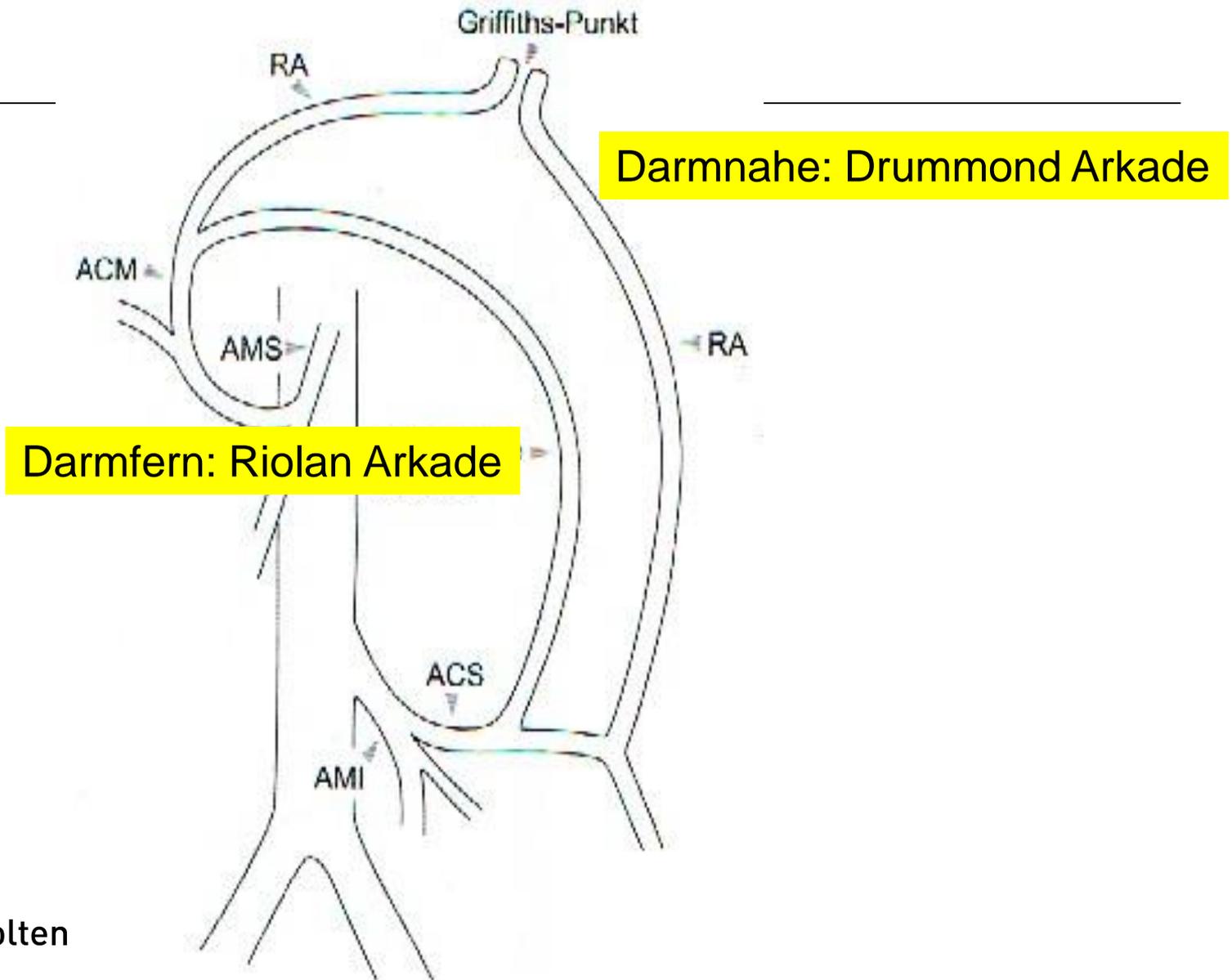
Descendens Ca
Sigma Ca

Hemikolektomie links
Hemikolektomie links oder
Rektosigmoidresektion

Erweiterte Hemikolektomie rechts



Drummond & Riolan Arkaden



Laparoskopisch assistierte Kolonkarzinom-Chirurgie

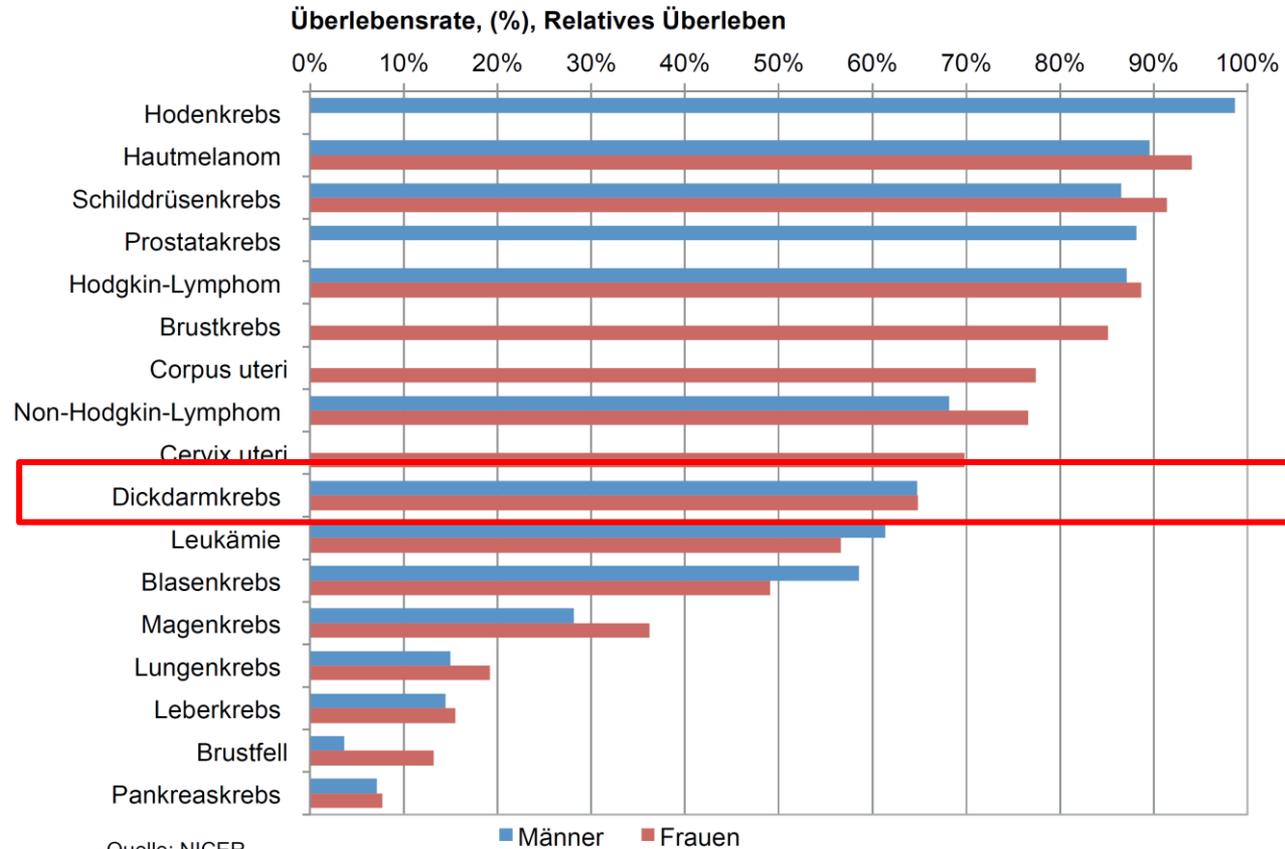
- Onkologisch gleichwertig wie offen im Langzeit-Follow up^{1,2}
- Konversionen sind assoziiert mit schlechteren, onkologischen Verläufen²
- Die Frequenz der laparoskopischen Verfahren nimmt³ zu (NCCN Centers 2006 35% - 2010 51%)

¹Cochrane Gatabase Syst Rev 2008; 16: CD003432. doi: 10.1002/14651858

²Colorectal Dis 2014 Dec 18. doi: 10.1111/codi.12875

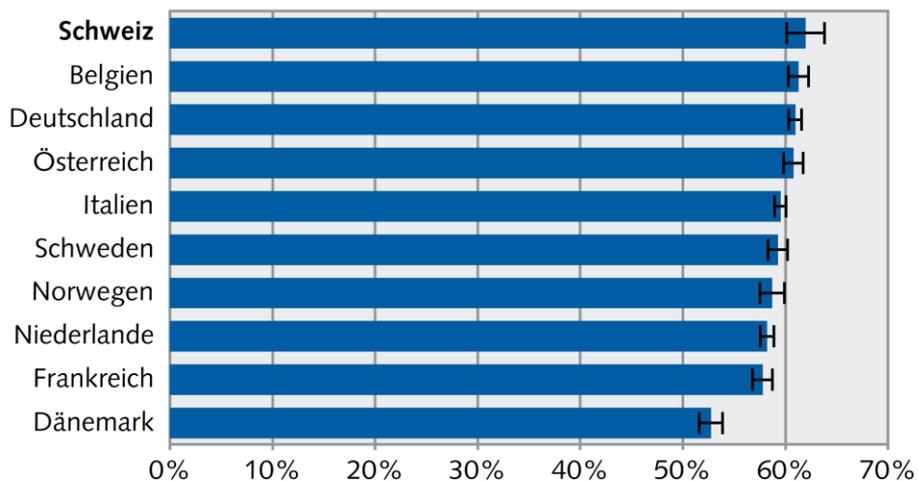
³J Natl Cancer Inst 2015. doi 10.1093/jnci/dju362

5-Jahres-Überleben in der Schweiz 2008 - 2012

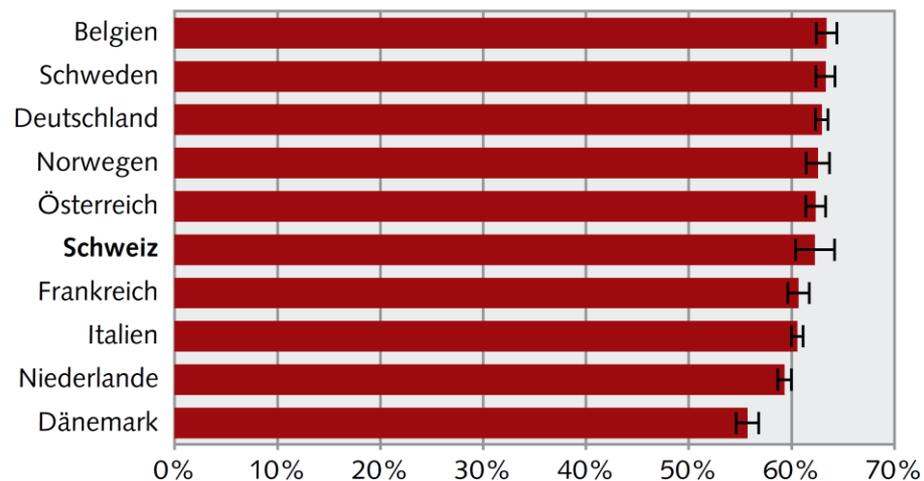


5-Jahres-Überleben international 2000 - 2007

Männer



Frauen



┆ Vertrauensintervall 95%

* Umfasst in der EUROCARE-5 Datenbank die ICD-O-3 Codes C18-C21, C26.0

Die Angaben für Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien und die Schweiz beruhen auf regionalen Daten, die nicht das ganze Land abdecken.

Quelle: EUROCARE-5 Database – Survival Analysis 2000–2007

© BFS, Neuchâtel 2016

Perspektive

- Endoskopie
 - Erhöhte Frequenzen (ab 50. Lj.)
 - Chirurgie
 - Handwerk des Chirurgen
 - Offene zur weniger invasiven Chirurgie (Lapscop, SILS, NOTES)
 - Molekularbiologie
 - Prognosemarker
 - Diagnostik / Staging / Screening
 - Adjuvante Therapie
 - Neue Chemotherapeutika
 - Immuntherapien
 - Staging / Outcome
 - Sentinel Lymph Node SLN für pN0
 - Kleine nodale Tumordinfiltrate
 - PCR für pN+
 - Knochenmark-Analyse (BMM)
 - Kombination SLN & BMM
-

Metastasiertes Kolonkarzinom 2019

Konventionelle Chemotherapie

- 5-FU
- Irinotecan
- Capecitabine
- Oxaliplatin
- TAS-102

VEGF-Trap

- Aflibercept (bindet VEGF A, VEGF B, PlGF)

Antikörper

- Bevacizumab: anti-VEGF A
- Cetuximab: anti-EGFR- Rezeptor
- Panitumumab: anti-EGFR-Rezeptor
- Ramucirumab: anti-VEGF 2 Rezeptor

Tyrosinkinase Inhibitor

- Regorafenib

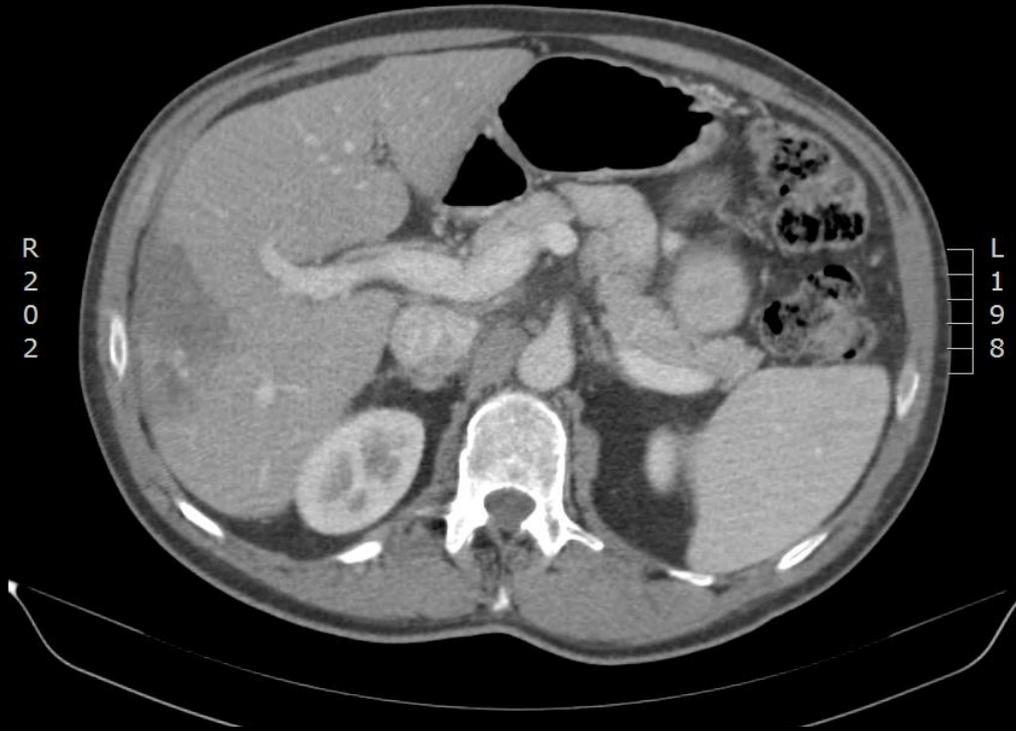
Checkpoint Inhibitor (bei MSI-high/MMR-deficient)

- Pembrolizumab (PD-1-Antikörper)
- Nivolumab (PD-1-Antikörper)
- Nivolumab/Ipilimumab

Vorher



Nachher



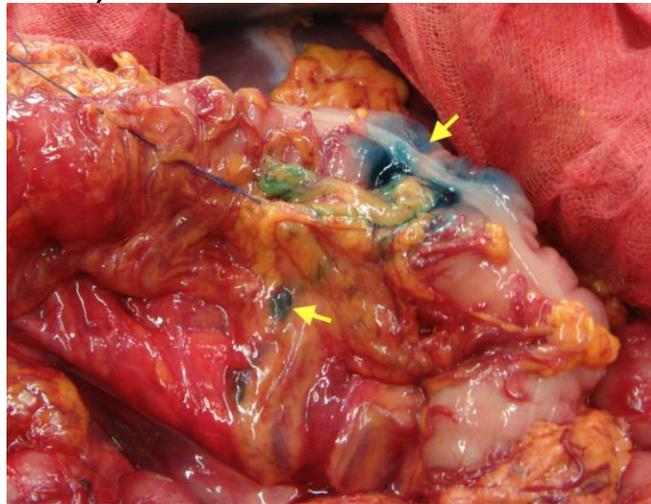
Perspektive

- Endoskopie
 - Erhöhte Frequenzen (ab 50. Lj.)
 - Chirurgie
 - Handwerk des Chirurgen
 - Offene zur weniger invasiven Chirurgie (Lapscop, SILS, NOTES)
 - Molekularbiologie
 - Prognosemarker
 - Diagnostik / Staging / Screening
 - Adjuvante Therapie
 - Neue Chemotherapeutika
 - Immuntherapien
 - Staging / Outcome
 - Sentinel Lymph Node SLN für pN0
 - Kleine nodale Tumordinfiltrate
 - PCR für pN+
 - Knochenmark-Analyse (BMM)
 - Kombination SLN & BMM
-

SLN Verfahren Kolonkarzinom Schweizer MZS

Upstaging ITC & MM

- SLN Identifikationsrate 89.1 %
- Upstaging Stadium I & II 15,4 %
Stufenschnitte (MLS) und Immunhistochemie (IHC)



Viehl CT, Guller U, Cecini R, Langer I, Ochsner A, Terracciano L, Riehle HM, Laffer U, Oertli D, Zuber M. Ann Surg Oncol 2012; 19: 1959 - 1965

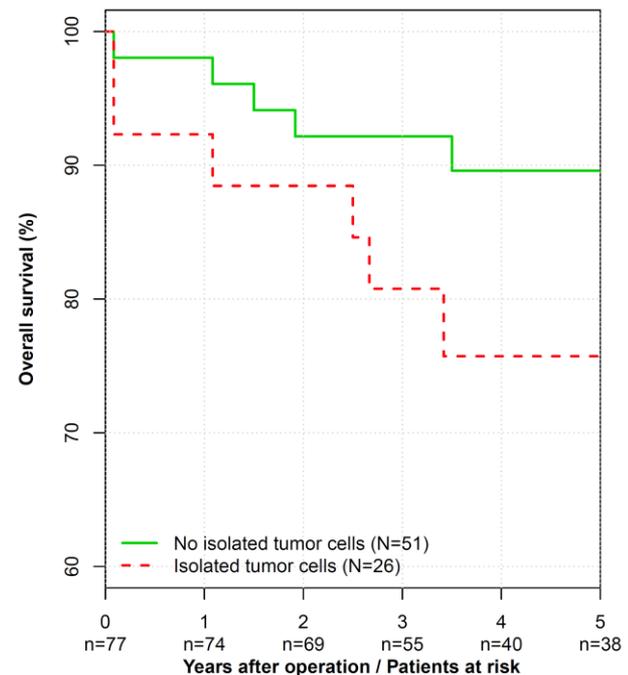
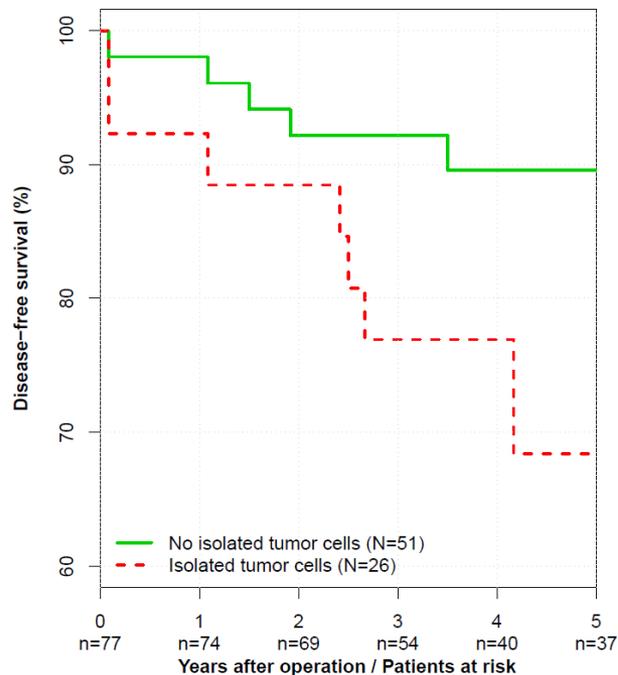
SLN Stadium I & II Überleben ITC

Disease-free & overall survival

MVA $p = 0.024$

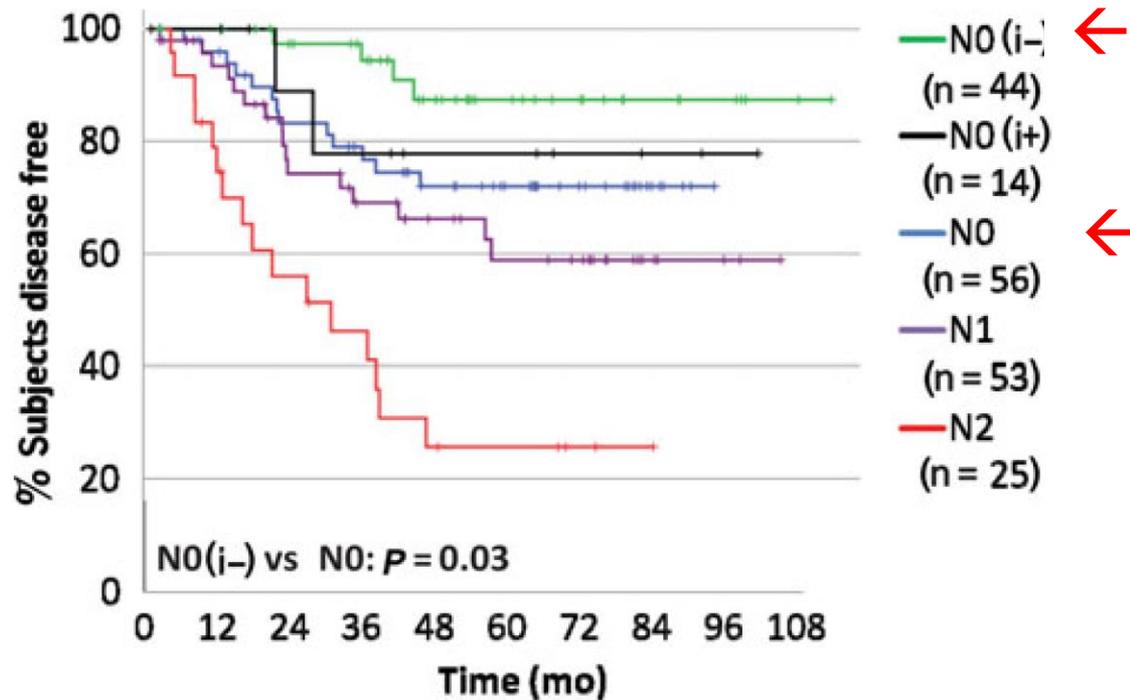
median FU 4.6 y

MVA $p = 0.043$



Bessere Prognose durch akkurateres Staging

RCT, SLN ex vivo IHC vs. 1 Schnitt H&E / LN in CRC



Perspektive

- Endoskopie
 - Erhöhte Frequenzen (ab 50. Lj.)
- Chirurgie
 - Handwerk des Chirurgen
 - Offene zur weniger invasiven Chirurgie (Lapscop, SILS, NOTES)
- Molekularbiologie
 - Prognosemarker
 - Diagnostik / Staging / Screening
- Adjuvante Therapie
 - Neue Chemotherapeutika
 - Immuntherapien
- Staging / Outcome
 - Sentinel Lymph Node SLN für pN0
 - Kleine nodale Tumordinfiltrate
 - PCR für pN+ ¹⁻³
 - Knochenmark-Analyse (BMM)
 - Kombination SLN & BMM

¹Güller U et al. Cancer 2012; 118: 6039 - 6045

²Croner RS et al. Br J Cancer 2014; 110: 2544 - 2550

³Vogelaar FJ et al. Ann Surg Oncol 2014; 21: 3924 - 3930

Molekulare Lymphknoten-Analyse

Upstaging

OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) CK19 mRNS

- Erste Studie, monozentrisch, CH¹

Upstaging-Rate: 50% LK-Gewebe



15 %

¹Güller U et al. Cancer 2012; 118: 6039 - 6045

Molekulare Lymphknoten-Analyse

Upstaging

OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) CK19 mRNS

- Erste Studie, monozentrisch, CH¹

Upstaging-Rate: 50% LK-Gewebe

15 %



- Zweite Studie, MZS, international (S, G, CH)²

Upstaging-Rate: 90% LK-Gewebe

25 %

¹Güller U et al. Cancer 2012; 118: 6039 - 6045

²Croner RS et al. Br J Cancer 2014; 110: 2544 - 2550

Perspektive

- Endoskopie
 - Erhöhte Frequenzen (ab 50. Lj.)
 - Chirurgie
 - Handwerk des Chirurgen
 - Offene zur weniger invasiven Chirurgie (Lapscop, SILS, NOTES)
 - Molekularbiologie
 - Prognosemarker
 - Diagnostik / Staging / Screening
 - Adjuvante Therapie
 - Neue Chemotherapeutika
 - Immuntherapien
 - Staging / Outcome
 - Sentinel Lymph Node SLN für pN0
 - Kleine nodale Tumorerfiltrate
 - PCR für pN+
 - Knochenmark-Analyse (BMM)
 - Kombination SLN & BMM
-

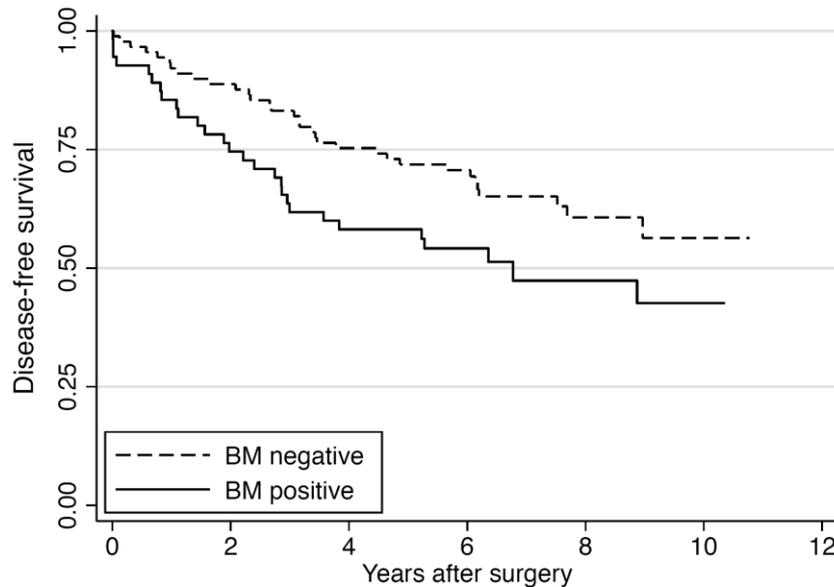
Knochenmark-Analyse Kolonkarzinom

Disease-free & overall survival

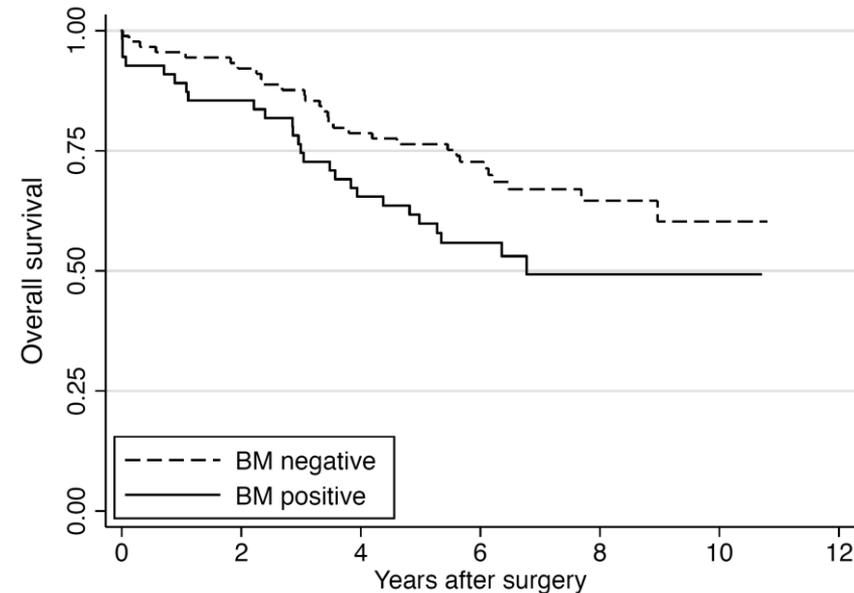
MVA $p < 0.003$

median FU 6.2 y

MVA $p < 0.037$



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12
BM neg	89	79	67	55	25	1	0	
BM pos	55	41	32	24	10	3	0	



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12
BM neg	89	82	70	56	26	2	0	
BM pos	55	47	36	25	11	4	0	

Viehl CT, Weixler B, Guller U, Sauter G, Dell-Kuster S, Rosenthal R, Ramser M, Banz V, Langer I, Terracciano L, Sauter G, Oertli D, Zuber M. Cancer Med 2017; 6 (5): 918 - 927



Perspektive

- Endoskopie
 - Erhöhte Frequenzen (ab 50. Lj.)
 - Chirurgie
 - Handwerk des Chirurgen
 - Offene zur weniger invasiven Chirurgie (Lapscop, SILS, NOTES)
 - Molekularbiologie
 - Prognosemarker
 - Diagnostik / Staging / Screening
 - Adjuvante Therapie
 - Neue Chemotherapeutika
 - Immuntherapien
 - Staging / Outcome
 - Sentinel Lymph Node SLN für pN0
 - Kleine nodale Tumorerfiltrate
 - PCR für pN+
 - Knochenmark-Analyse (BMM)
 - Kombination SLN & BMM
-

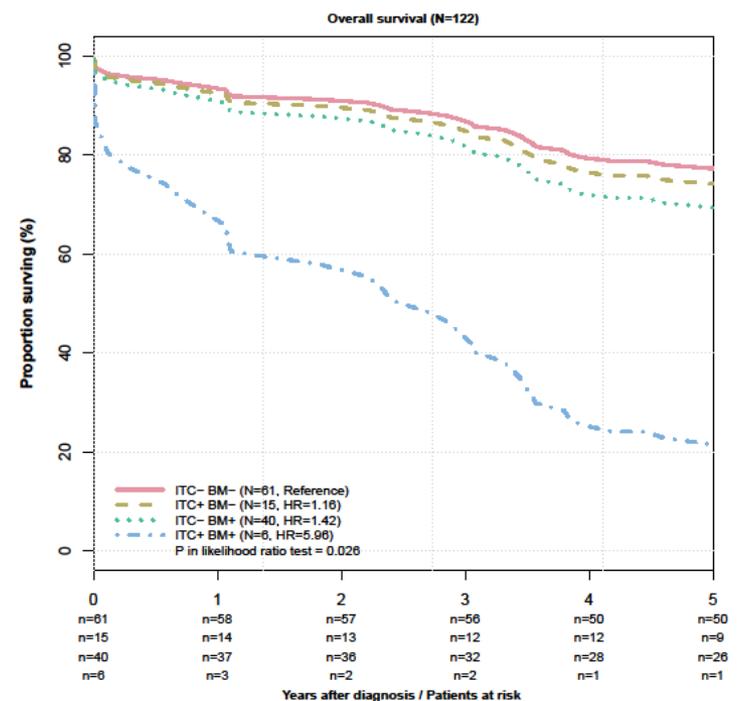
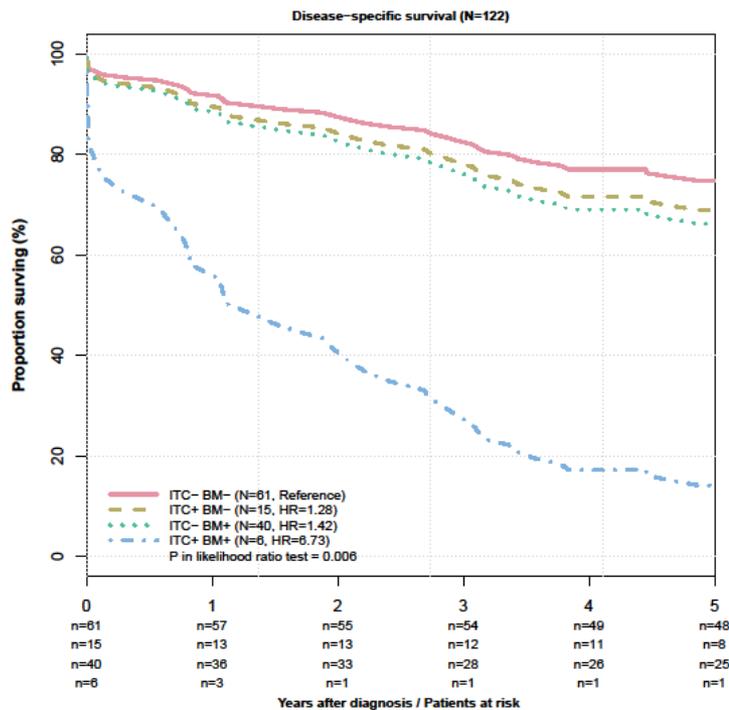
Knochenmark & SLN-Analyse Kolonkarzinom

Disease-free & overall survival

MVA $p < 0.037$

median FU 6.2 y

MVA $p < 0.011$



Weixler B, Viehl CT, Warschkow R, Güller U, Ramser M, G Sauter, Zuber M.
 JAMA Surgery 2017; 152 (10): 910 - 920



Daran denken !



-
- | | |
|--------------|---|
| CEA | - Prä- und postoperativ
(auch Veränderungen in der Norm!) |
| Albumin | - Immunnutrition |
| Bildgebung | - CT Abdomen mit Thorax |
| Kolonoskopie | - Vervollständigen in den ersten
3 postoperativen Monaten |
| Leberbiopsie | - Wenn möglich nicht interventionell:
Gefahr Tumorzell dissemination |
| Stadium IV | - Resektion des Primärtumors |

VC Schlaue Stunde – Wie weiter?

- Übernahme durch Clarunis – modifiziertes Format
 - Fortsetzung des Zyklus ab Dienstag 3. September 2019
 - Alle 2 Wochen
 - Programm August 2019
-

