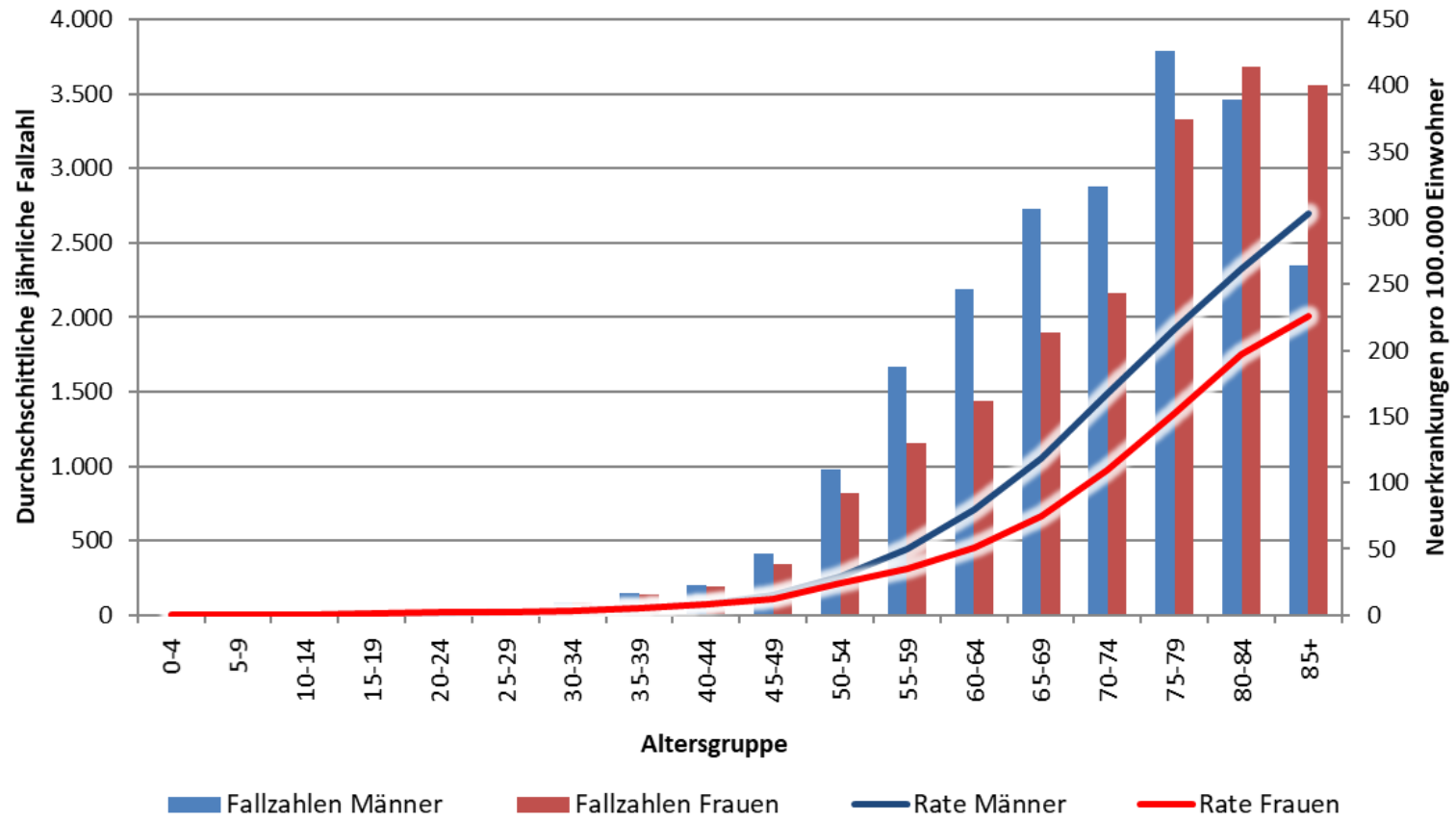


Medikamentöse Therapie
beim Darmkrebs
–
wer kann davon profitieren

PD Dr. med. Michael Sandherr

10.10.2024

Durchschnittliche jährliche Zahl an Neuerkrankungen (Balken, linke Y-Achse)
und alterspezifische Raten (Linien, rechte Y-Achse)
der bösartigen Neuerkrankungen des Kolons (ICD 10: C18)
in Deutschland 2018-2020

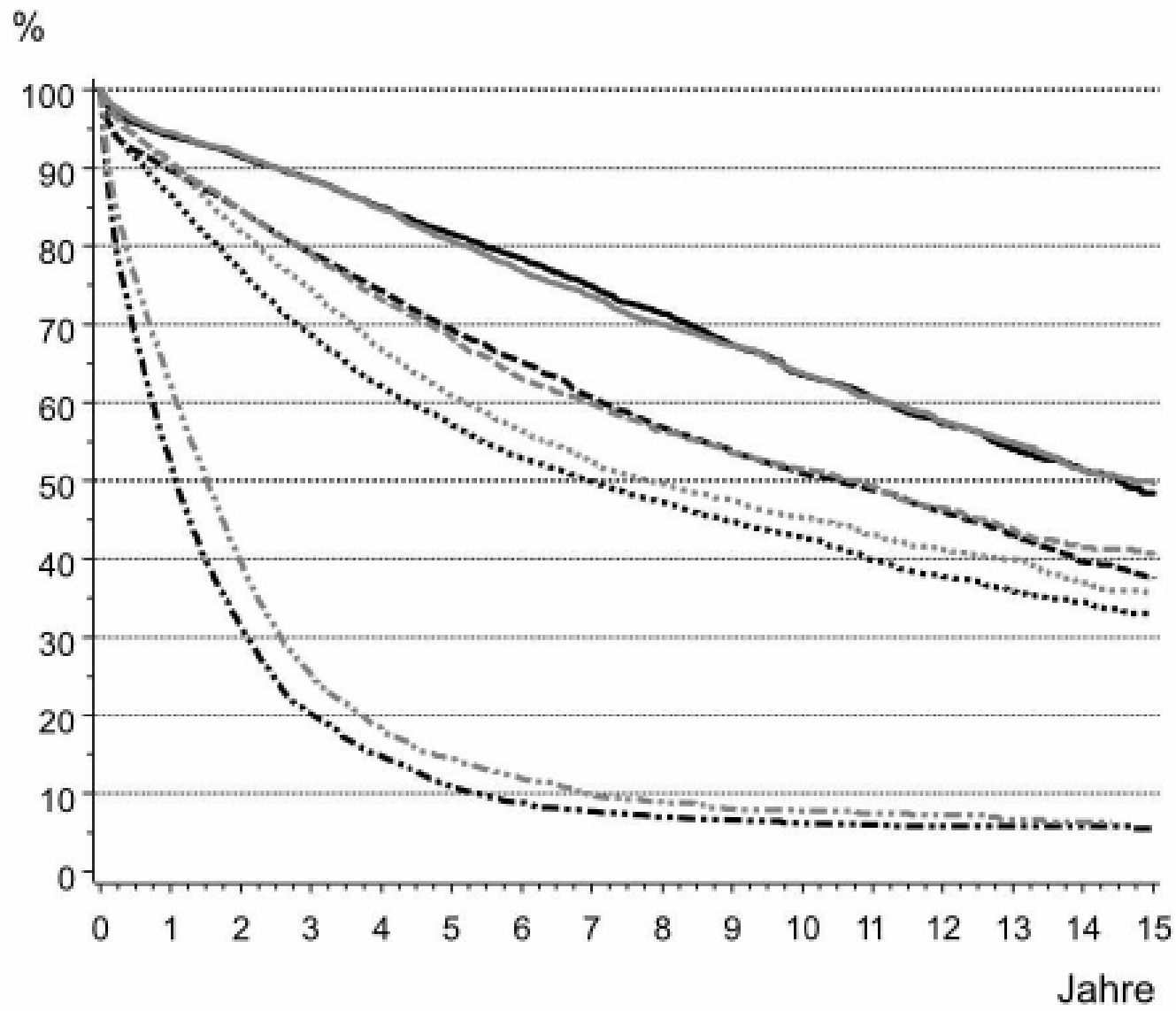


Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten [3]

Darmkrebs: Ausdehnung der Erkrankung

- Stadium I
 - Tumor auf die „Innenschicht“ begrenzt, keine Invasion in die Muskulatur
- Stadium II
 - Tumor wächst in die Darmmuskulatur ein, keine Befall von Lymphknoten: N-
- Stadium III
 - Tumor befällt regionale Lymphknoten: N+
- Stadium IV
 - Tumor mit Fernmetastasen: M1



Kolorektales Karzinom n=34221 UICC		
Kolon UICC I	n=4054	19.0%
Kolon UICC II	n=6863	32.2%
Kolon UICC III	n=5513	25.9%
Kolon UICC IV	n=4852	22.8%
Rektum UICC I	n=3274	25.3%
Rektum UICC II	n=2977	23.0%
Rektum UICC III	n=4075	31.5%
Rektum UICC IV	n=2613	20.2%

Tumorregister München: C1820 Kolorektales Karzinom

Wer profitiert von medikamentöser Therapie?

- Alter
- Begleiterkrankung
- Ausbreitungsstadium der Erkrankung
- Was will der Patient?

- Gibt es weitere Parameter?
 - Biologie der Erkrankung
 - Biomarker: Hilft alles bei jedem?
 - Was ist ein Mikrosatelliten-Status?

Darmkrebs

54.770 Menschen (über 24000 Frauen und über 30000 Männer) erkranken in Deutschland jährlich erstmals an Darmkrebs. [1]

22.272 Menschen sind 2022 an Darmkrebs gestorben. [2]

Kolon- und Rektumkarzinome sind die beiden Krebserkrankungen, für die der Begriff Darmkrebs verwendet wird. Kolon (Dickdarm) und Rektum (Mastdarm) sind die beiden letzten Abschnitte des

Verdauungssystems.

2/3 der Darmkrebserkrankungen betreffen den Dickdarm (Kolon). [1]

Ca. 15 bis 20 % der Dickdarntumoren weisen eine Mikrosatelliten-Instabilität auf und sind damit für Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zugänglich. [3]

Der Begriff „Satellit“ kommt daher, dass diese DNA-Sequenzen bei der Zentrifugation im Labor oft wie separate Bänder aussehen, die um das Hauptteil der DNA (das Hauptband) kreisen oder in einer Anordnung ähnlich zu Satelliten um einen Planeten angeordnet sind.

Mikrosatelliten-Instabilität - MSI

- DNA-Reparatur ist defekt, Fehler bei der Zellteilung werden nicht korrigiert
- Es entstehen Mutationen, die die Entstehung von Tumoren begünstigen können
- Dickdarmkarzinome mit MSI haben 12 x mehr Mutationen als die mit MSS (=stabil)
- Methode: Größenmessung in bestimmten Teilen des DNA-Strangs, die Mikrosatelliten heißen
- Größenverschiebungen dort weisen auf eine Instabilität hin
- Das bedeutet defekte DNA-Reparatur

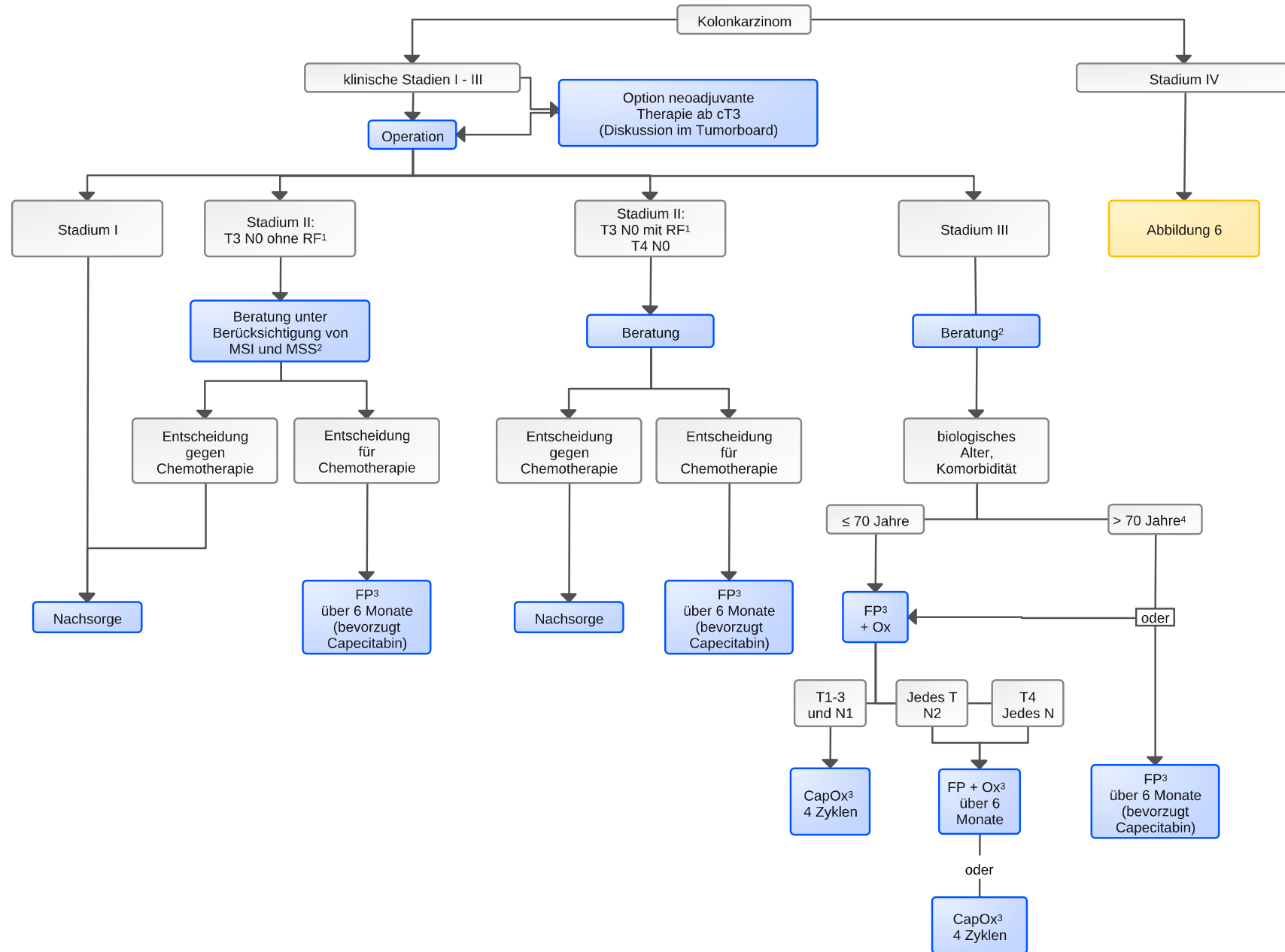
Das Stadium bedingt das
Therapieziel !

- **Keine Fernmetastasen: M0**
 - **adjuvant - Ziel: Heilung möglich**
- Fernmetastasen: M1
 - Ziel: Kontrolle

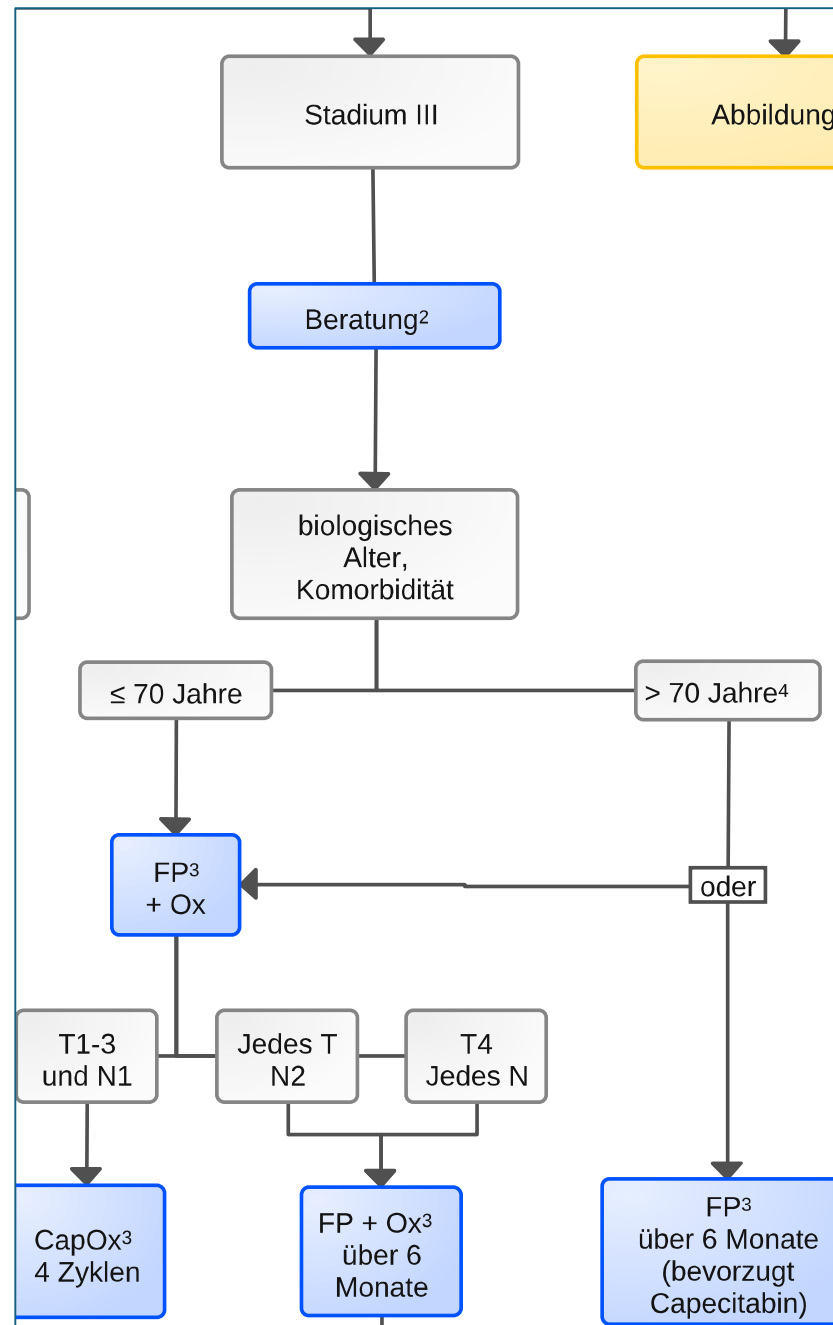
(neo-) adjuvante medikamentöse Therapie: warum?

- Nach einer Entfernung des Tumors besteht ein Risiko für einen Rückfall
- Das Risiko wird durch das Tumorstadium (I -> III) definiert
- Das Risiko wird durch eine zusätzliche Behandlung verringert:
 - Medikamente, Strahlentherapie
- Dadurch erhöht sich die Heilungschance

Abbildung 5: Therapiestruktur beim Kolonkarzinom



Stadium III



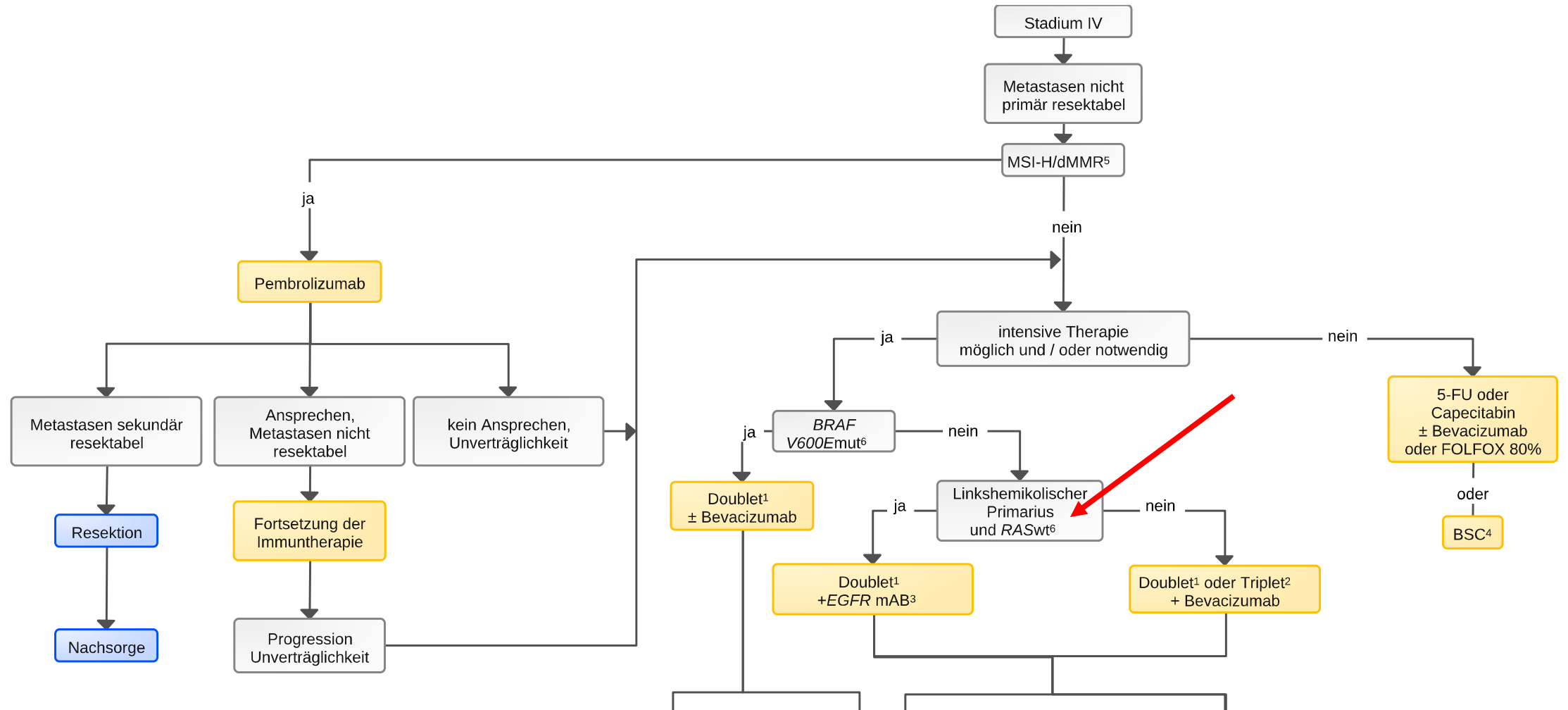
Zusammenfassung: adjuvante Therapie

- Ist eine Chemotherapie nach der Entfernung des Tumors immer nützlich?
- Nein
- Nein: wenn Mikrosatelliten instabile Erkrankung
- Ja: im Stadium III
- Ja: manchmal auch im Stadium II

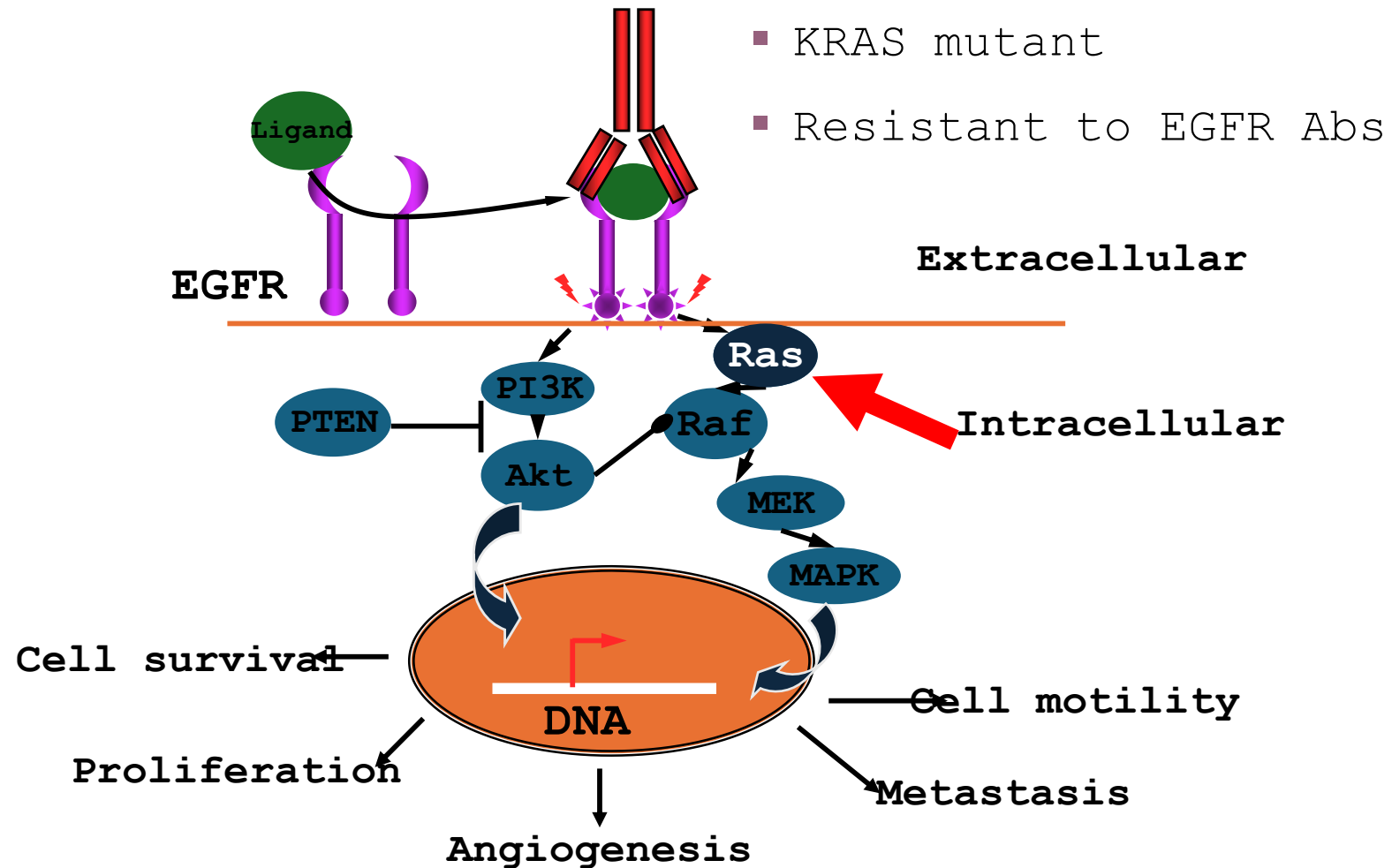
Das Stadium bedingt das
Therapieziel !

- Keine Fernmetastasen: M0
 - adjuvant - Ziel: Heilung möglich
- **Fernmetastasen: M1**
 - **Ziel: Kontrolle**

Abbildung 7: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen



EGF-Rezeptoren



Gezielte Therapie bei ausgewählten Patienten

Beispiel: Dickdarmkrebs

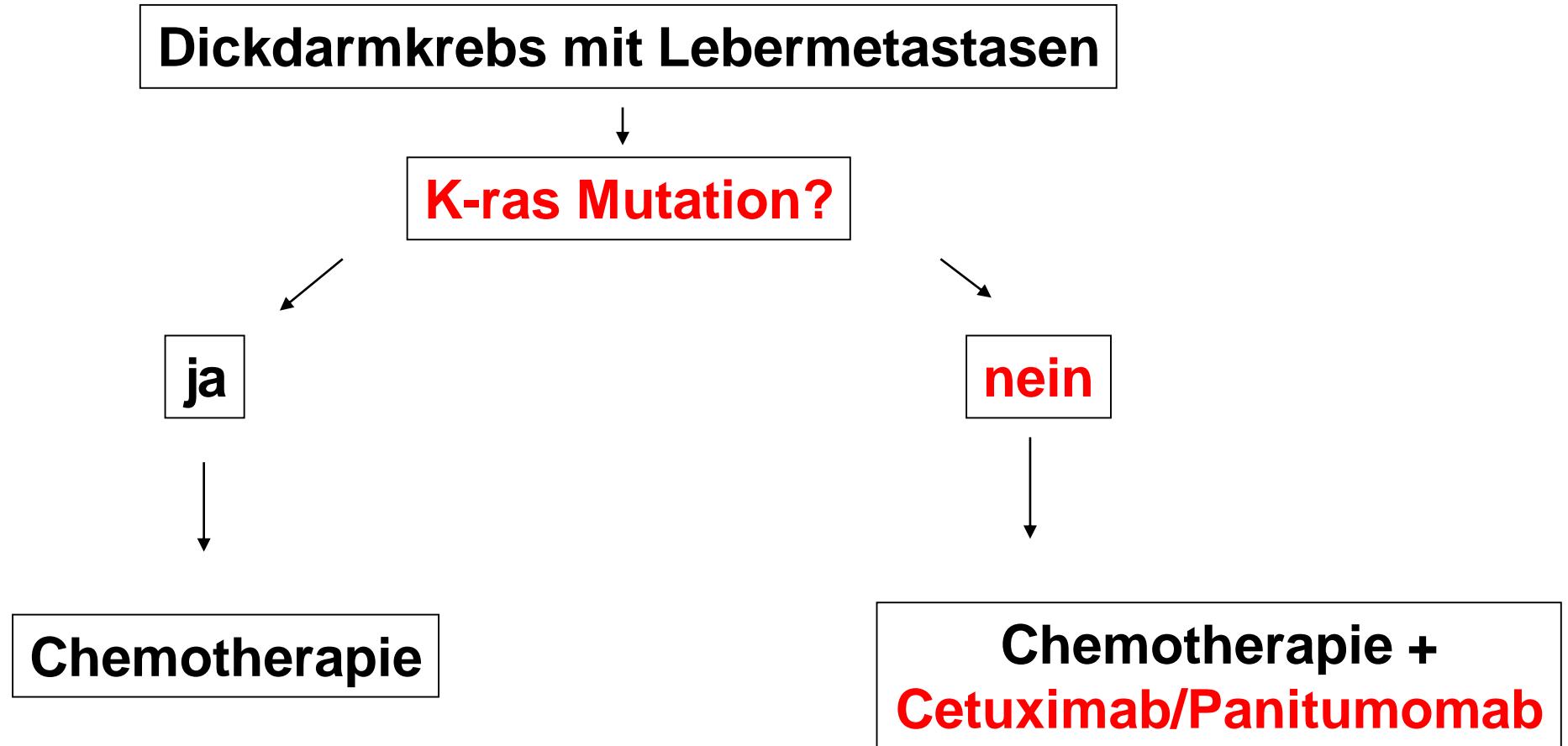
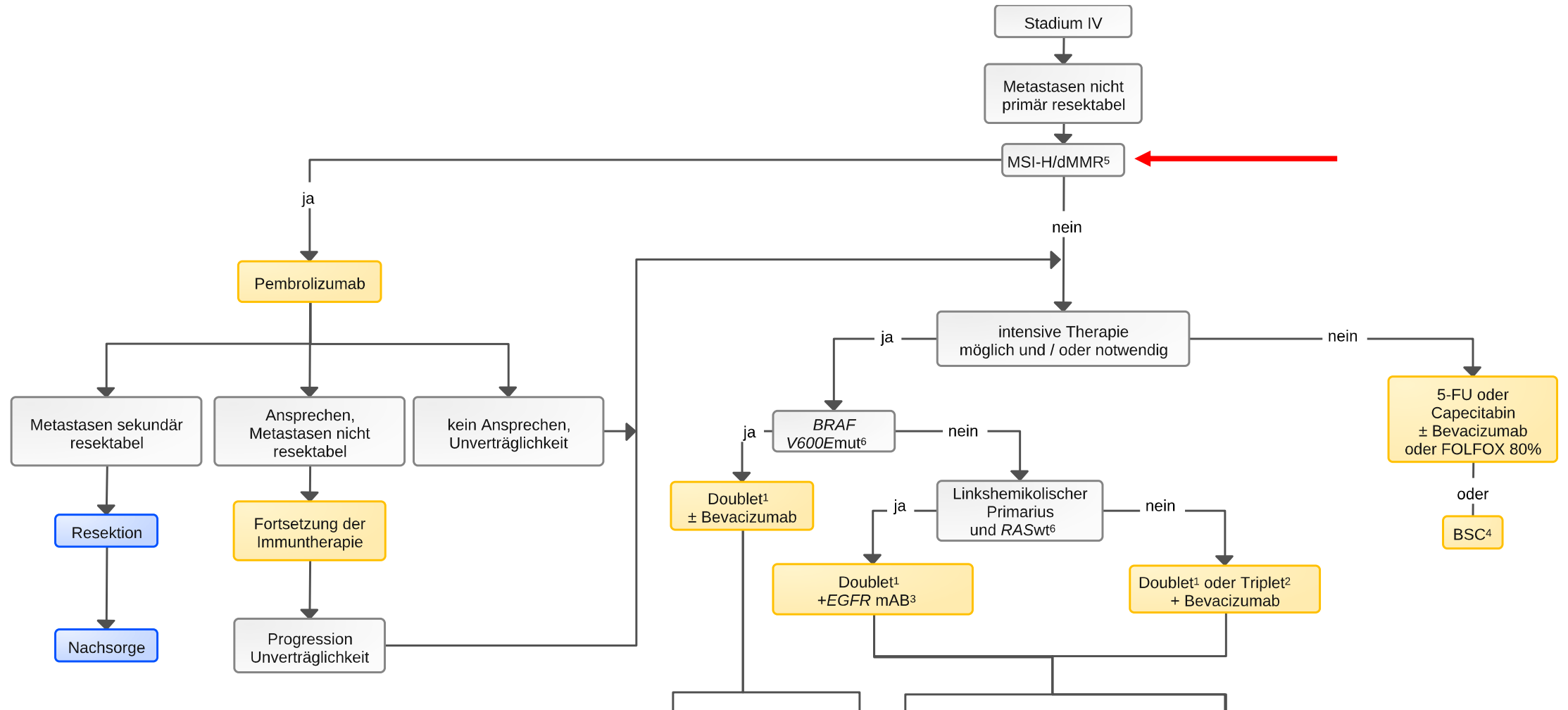
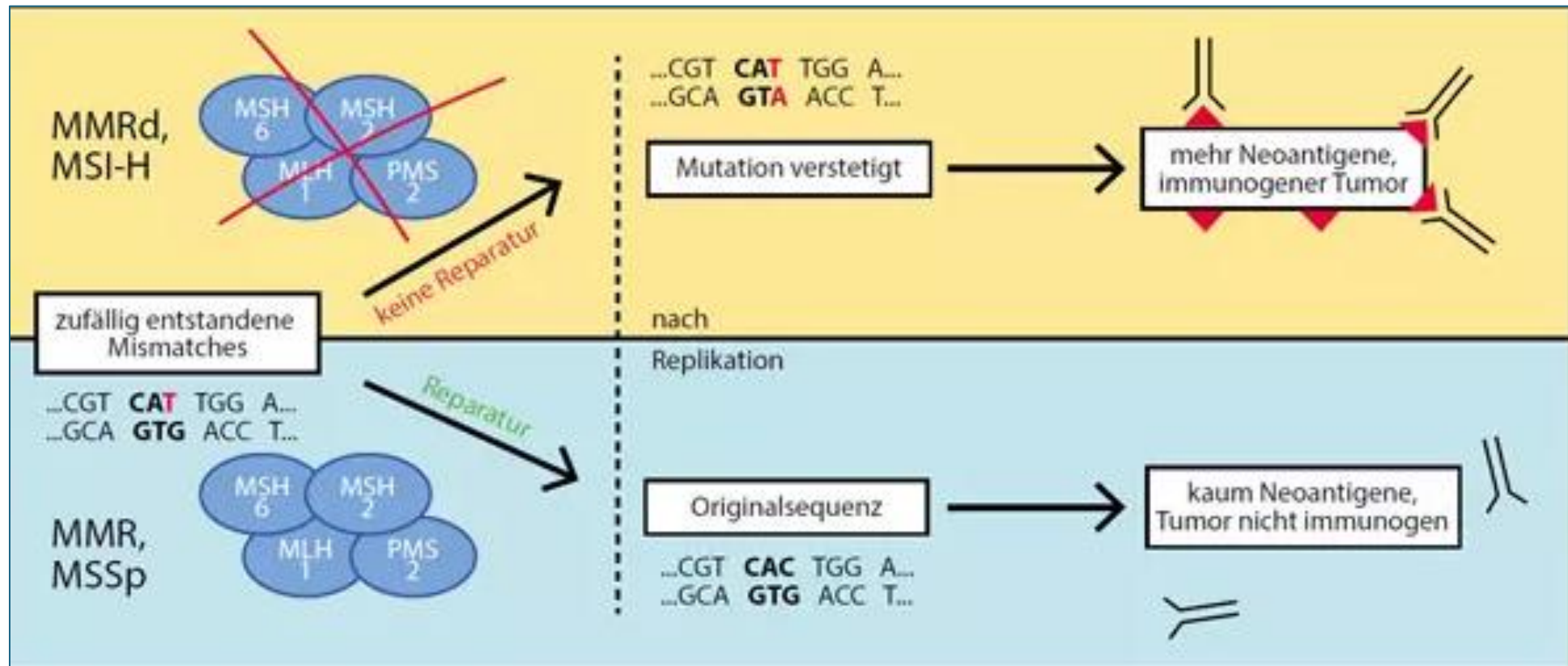
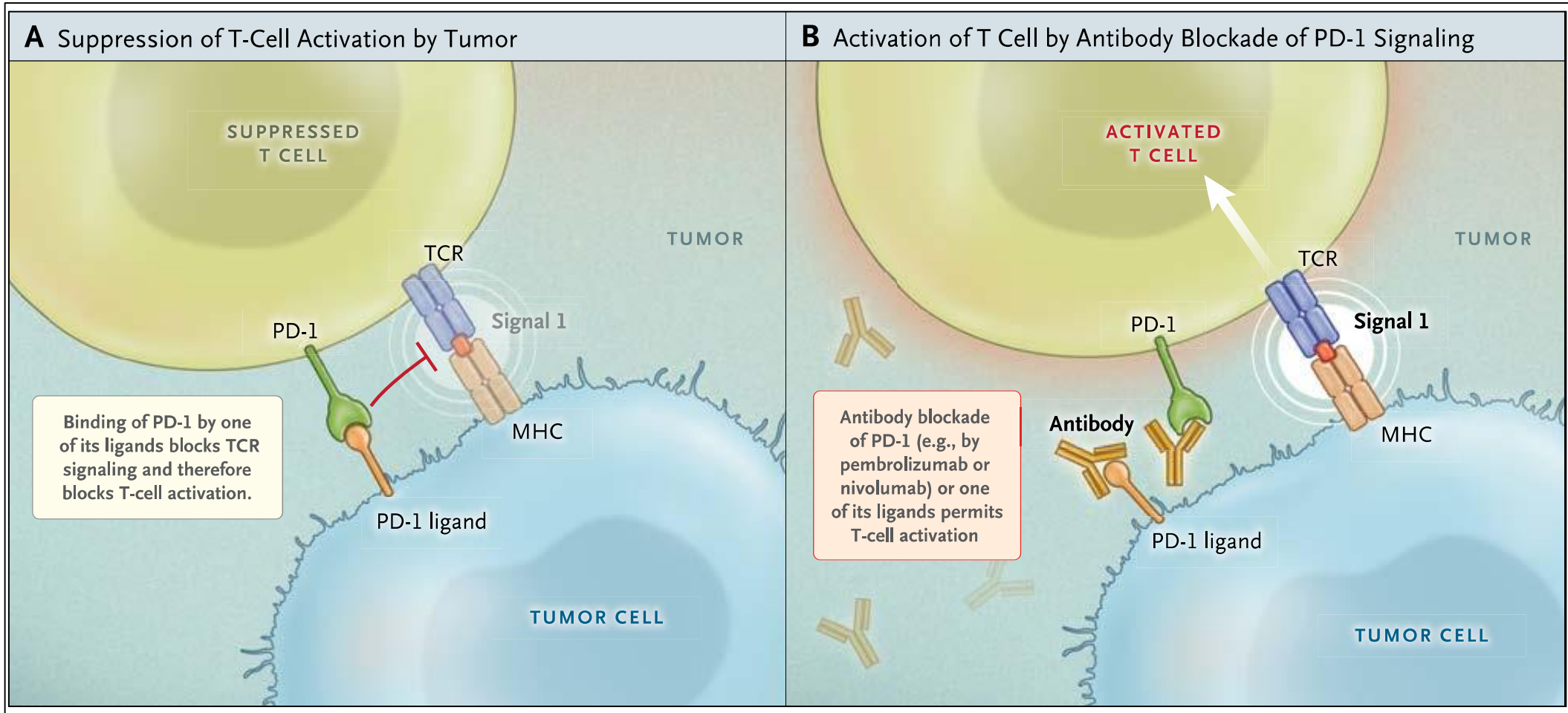


Abbildung 7: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen



Mikrosatelliten - Instabilität





Medikamente im Stadium IV (M1)

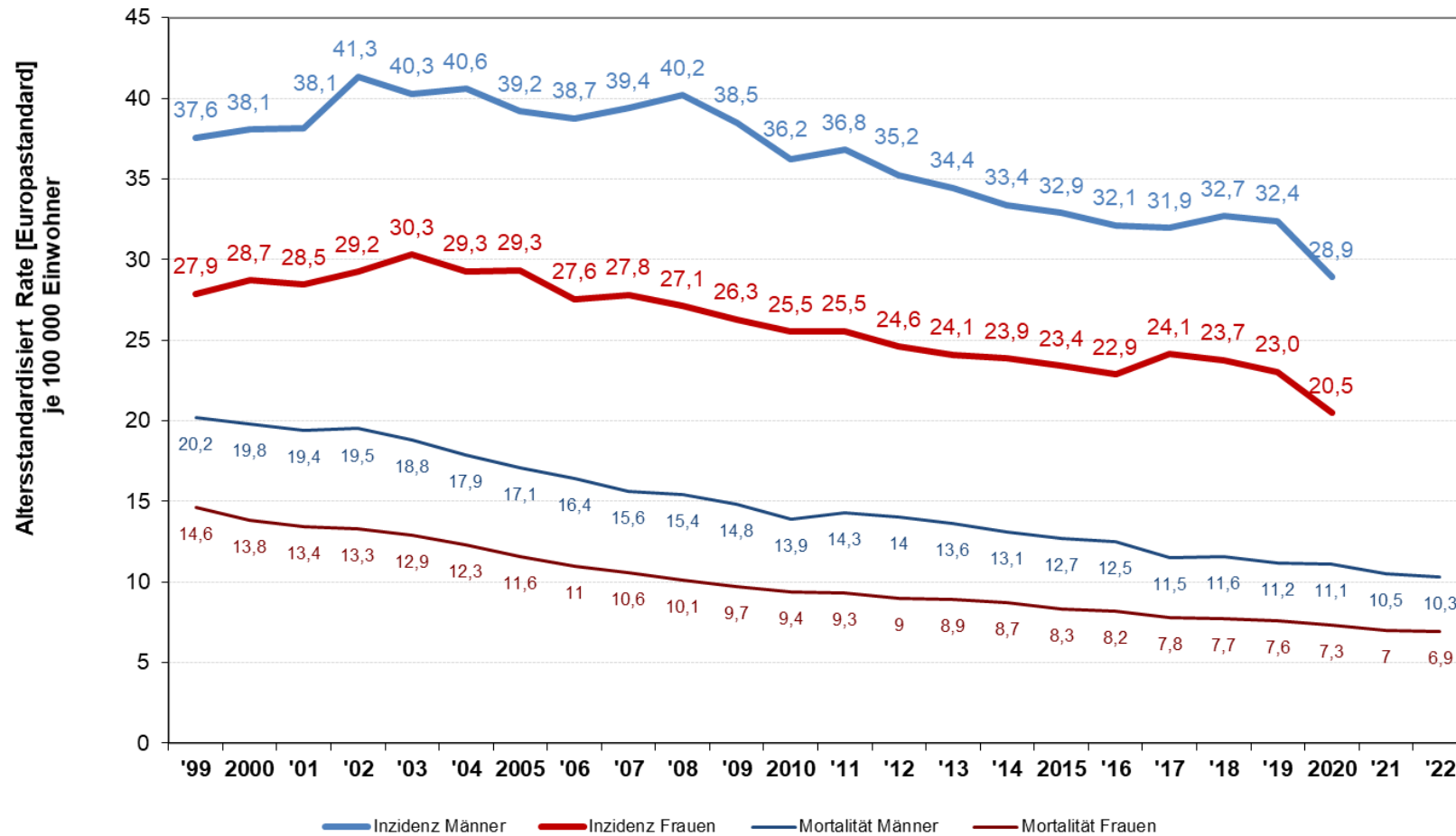
- Chemotherapie

- 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan, Trifluridin/Tipiracil

- Gezielte Therapie

- Monoklonale Antikörper (= Immuntherapie)
 - VEGF: Bevacizumab, Ramucirumab
 - EGFR: Cetuximab, Panitumomab
 - PD-L1: Pembrolizumab (bei MSI)
- Inhibitoren
 - Sotorasib
 - Encorafenib

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



Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten [3]

Fazit: medikamentöse Therapie beim Darmkrebs

1. Das Ausbreitungsstadium und der Allgemeinzustand des Patienten bedingen die Strategie
 2. immer: Testung auf Mikrosatelliten Instabilität
 - 10 - 15% der Patienten
 - Defekt der DNA - Reparatur
 3. im Stadium IV: immer Testung auf Mutationen im RAS- und BRAF-Gen
- > adjuvant: die medikamentöse Therapie kann die Heilungswahrscheinlichkeit verbessern und ergänzt die operative Maßnahme
- > bei Metastasen: die medikamentöse Therapie ist die Basis der Strategie zur Krankheitskontrolle