



## Internistisch-onkologische Behandlung

Henning Schulze-Bergkamen  
Abt. für Medizinische Onkologie  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)  
Universitätsklinik Heidelberg



**SYNCHRONOUS**

## ***Studienprotokoll***

„Die **systemische Therapie** ist **nicht vorgegeben** und obliegt somit der Entscheidung des Onkologen.“



## Patientengruppen beim Kolonkarzinom Stadium IV

### Gruppe 1

Patienten mit  
potentiell  
resektablen  
Metastasen

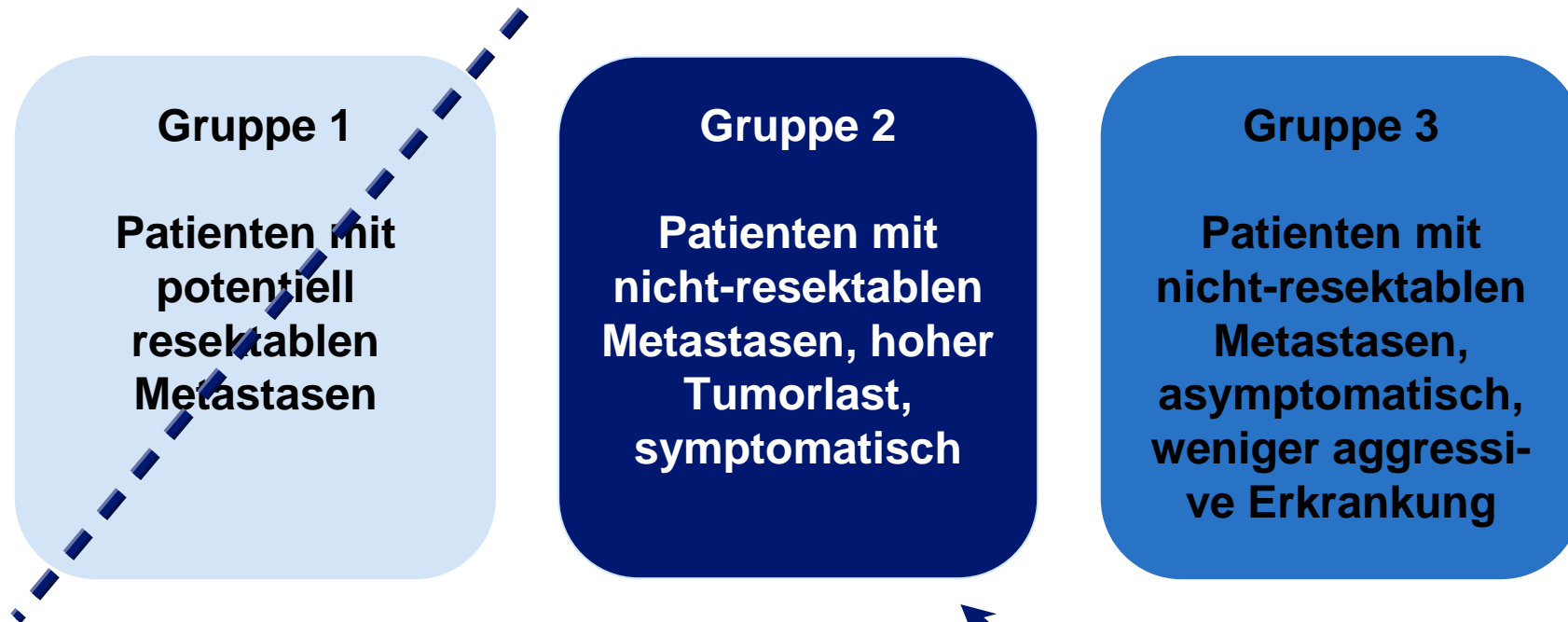
### Gruppe 2

Patienten mit  
nicht-resektablen  
Metastasen, hoher  
Tumorlast,  
symptomatisch

### Gruppe 3

Patienten mit  
nicht-resektablen  
Metastasen,  
asymptomatisch,  
weniger aggressi-  
ve Erkrankung

## Patientengruppen beim Kolonkarzinom Stadium IV



**SYNCHRONOUS**



# Kolonkarzinom – palliativ Systemische Therapie



## S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008

Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz  
(8.–9. Juni 2007)

Update S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2008

### Authors

W. Schmiegel, A. Reinacher-Schick, D. Arnold, U. Graeven, V. Heinemann, R. Porschen, J. Riemann, C. Rödel, R. Sauer,  
M. Wieser, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, T. Seufferlein, I. Kopp, C. Pox

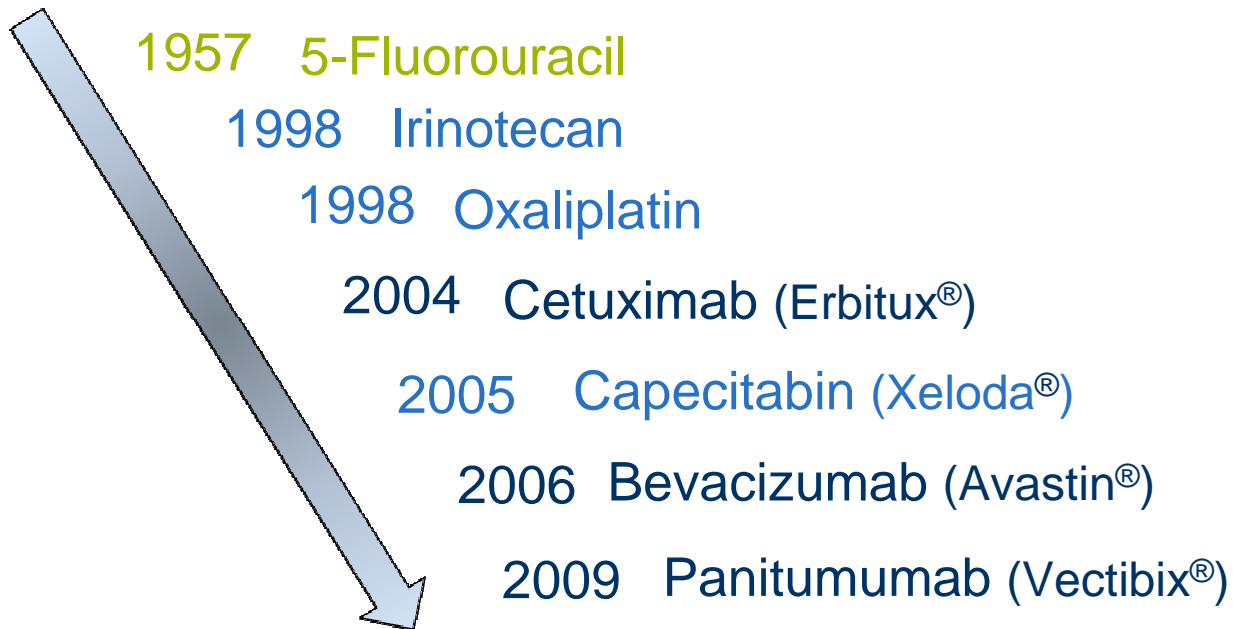
## Klinische Gruppen 2 und 3

### *Empfehlung*

Grundsätzlich sollen die Patienten im Laufe ihrer Therapie  
**Zugang zu allen verfügbaren Medikamenten** haben.

*Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 4, starker Konsens*

*Kolonkarzinom – palliativ*  
**Zugelassene Präparate**



## **Systemische Therapieoptionen**

### **Mono- chemotherapie**

5-FU/FA  
Capecitabin  
(Oxaliplatin)  
Irinotecan

### **Dubletten/Tripletten**

*Infusionales 5-FU*

FOLFOX  
FOLFIRI  
FOLFOXIRI

*Orales 5-FU*

CAPOX  
(CAPIRI)

### **Antikörper**

Bevacizumab  
Cetuximab  
Panitumumab

## Systemische Therapie bei nicht resektablen Lebermetastasen

### Gruppe 2

Patienten mit nicht-  
resektablen  
Metastasen, hoher  
Tumorlast,  
symptomatisch

### S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008

Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz  
(8.–9. Juni 2007)

Update S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2008

**Authors**

W. Schmiegel, A. Reinacher-Schick, D. Arnold, U. Graeven, V. Heinemann, R. Porschen, J. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, M. Wieser, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, T. Seufferlein, I. Kopp, C. Pox

### VII.2.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete palliative Therapie

#### *Empfehlung*

Patienten mit **tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen** oder **raschem Progress** sollten unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten eine **möglichst effektive Kombinationstherapie** erhalten (intensivierete Therapie).

*Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.*





## Systemische Therapie bei nicht resektablen Lebermetastasen

### Gruppe 3

Patienten mit nicht-resektablen Metastasen, asymptomatisch, weniger aggressive Erkrankung

### S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008

Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (8.–9. Juni 2007)

Update S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2008

#### Authors

W. Schmiegel, A. Reinacher-Schick, D. Arnold, U. Graeven, V. Heinemann, R. Porschen, J. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, M. Wieser, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, T. Seufferlein, I. Kopp, C. Pox

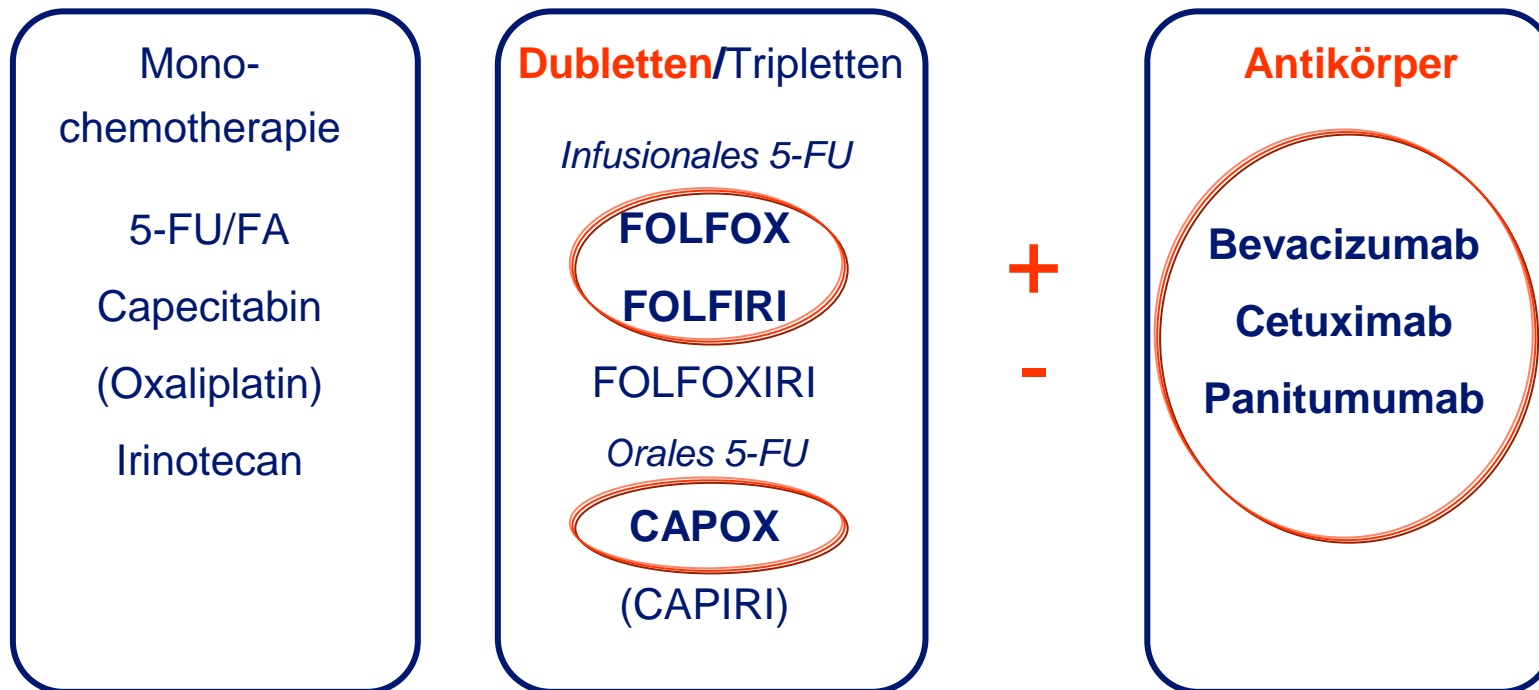
### VII.3. Patienten mit Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie

#### *Empfehlung*

Bei Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung **ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität** kann eine **Monotherapie** als Erstlinientherapie eingesetzt werden.

*Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.*

# Systemische Therapieoptionen



**SYNCHRONOUS**

## ***Studienziele***

Verbesserung des Gesamtüberlebens **von 20 auf 26 Monate**  
durch die Resektion des Primärtumors

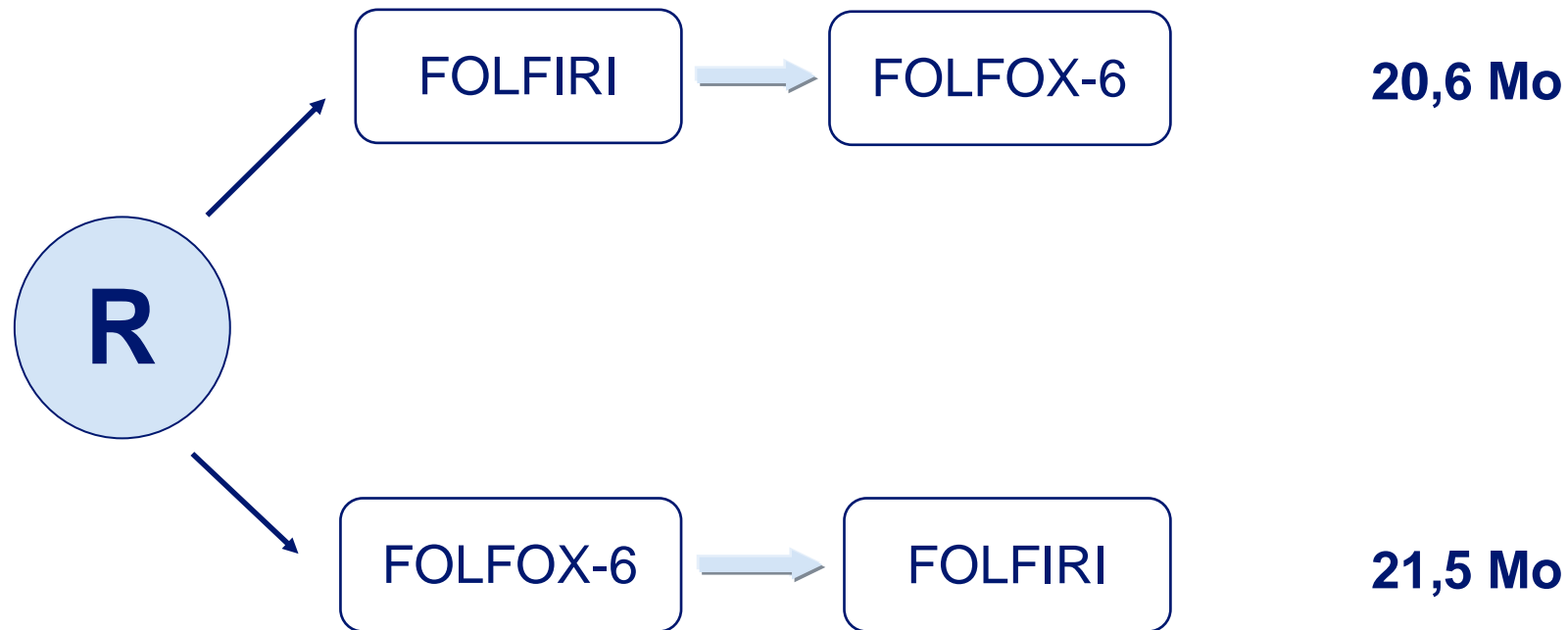


*Kolonkarzinom – palliativ*  
**Palliative Therapiesituation**



**GERCOR**

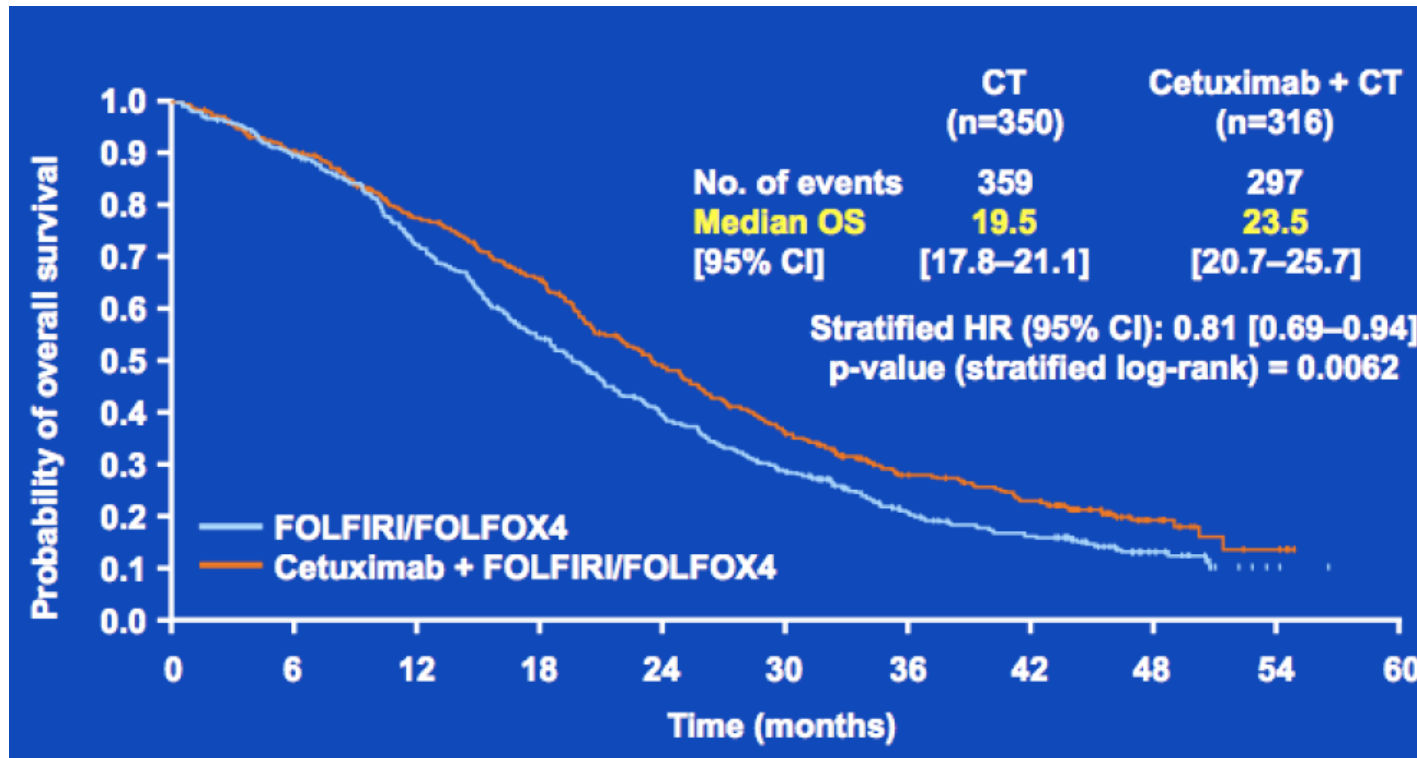
Medianes  
Gesamtüberleben



Kolonkarzinom – palliativ  
Cetuximab in der Palliativsituation

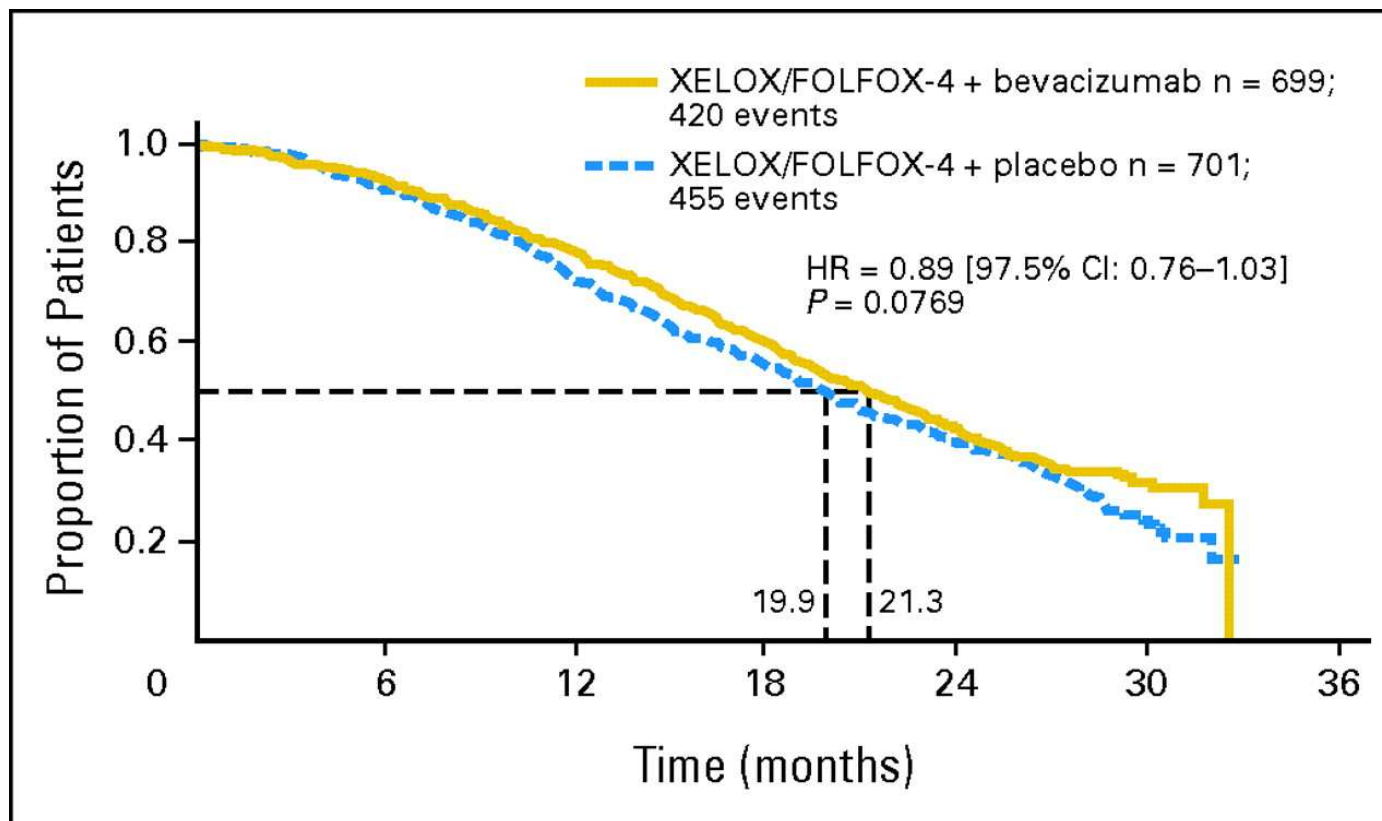


**CRYSTAL & OPUS**



# Kolonkarzinom – palliativ

## Bevacizumab in der Palliativsituation

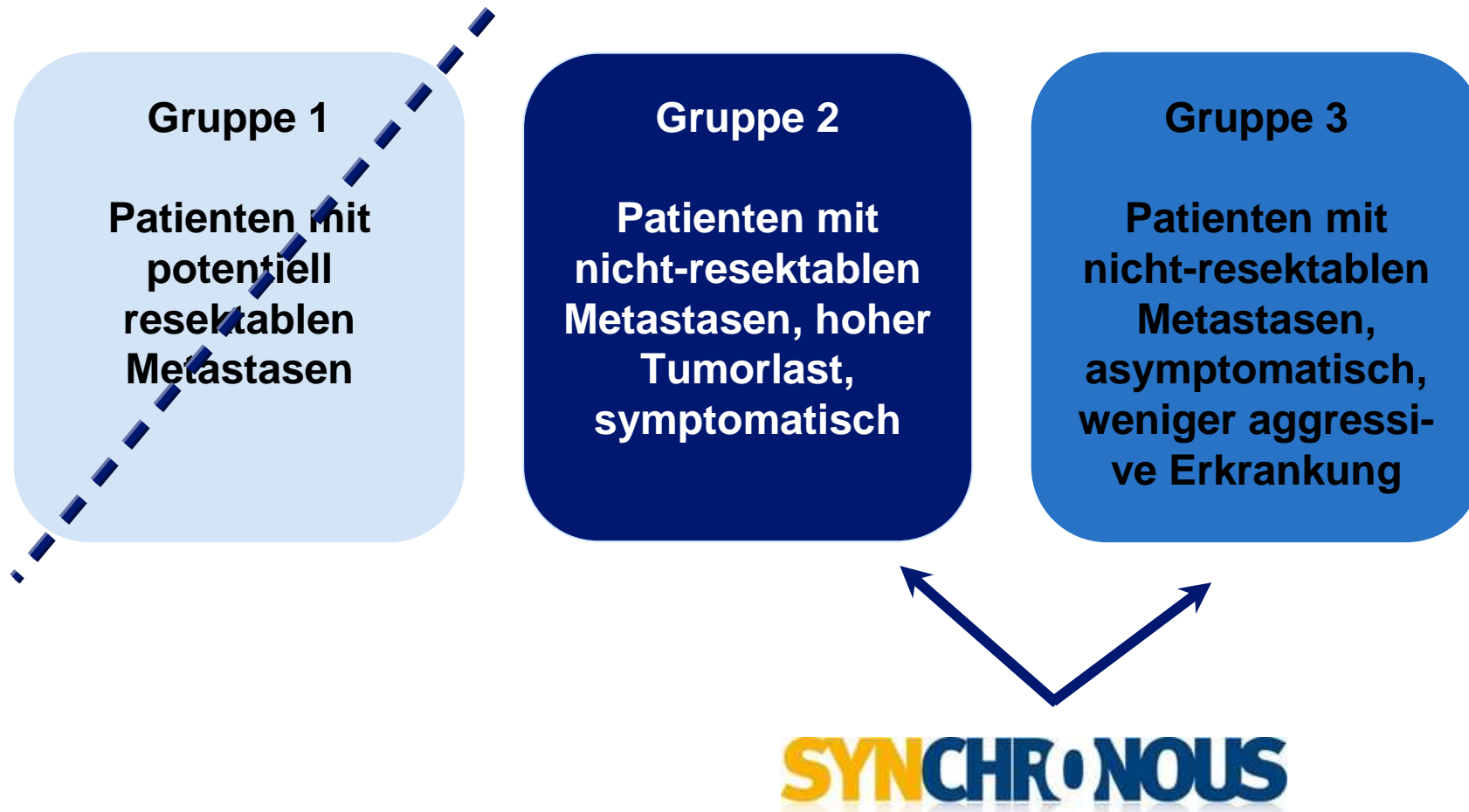


## Prognostische Faktoren bei elektiver Primärtumorresektion

**Table 4.** Prognostic Variables in Stage IV Patients Undergoing Elective Colorectal Cancer Resection (n = 127)

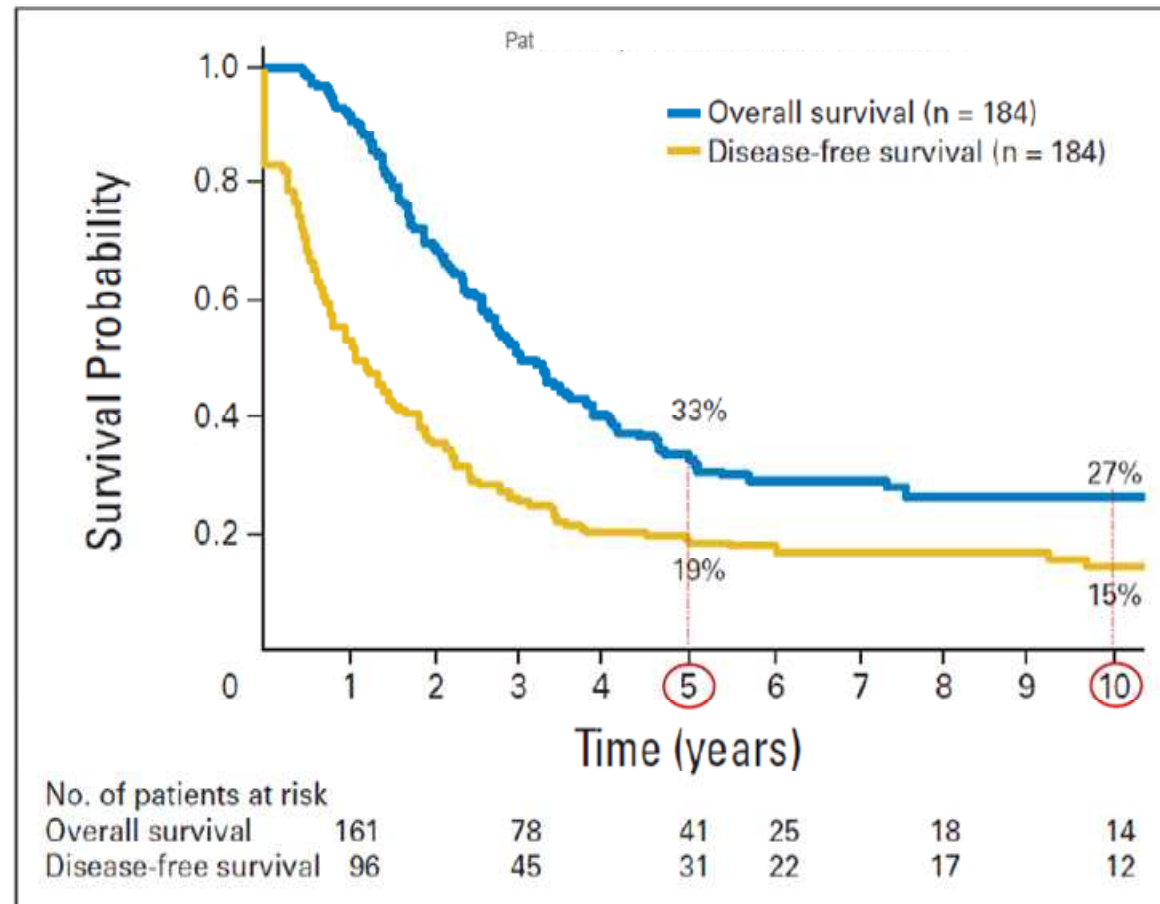
Prognostic variable CRC resection	Median survival (mo)	Univariate analysis p Value	Multivariate analysis p Value
No. of distant sites			
1	20	0.02	0.5
>1	10		
Metastases to liver only			
Yes	22	0.04	0.7
No	12		
Extent of liver disease			
<25%	22	0.007	0.01
≥25%	11		
LDH			
Normal	16	0.4	–
High	15		
CEA			
Normal	14	0.9	–
High	17		

## **Synchrone, Nicht-Resektable Lebermetastasen**





# Langzeitüberleben nach sekundärer Metastasenresektion



*Kolonkarzinom – Stadium IV*  
**FOLFOXIRI + Bevacizumab**



	Patients	Response	Radical surgery of metastases	Median PFS (months; 95% CI)
All patients	57	44 (77%; 66–88)	15 (26%)	13.1 (10.9–15.2)
Liver-only metastases	30	24 (80%; 66–94)	12 (40%)	16.9 (12.5–21.5)

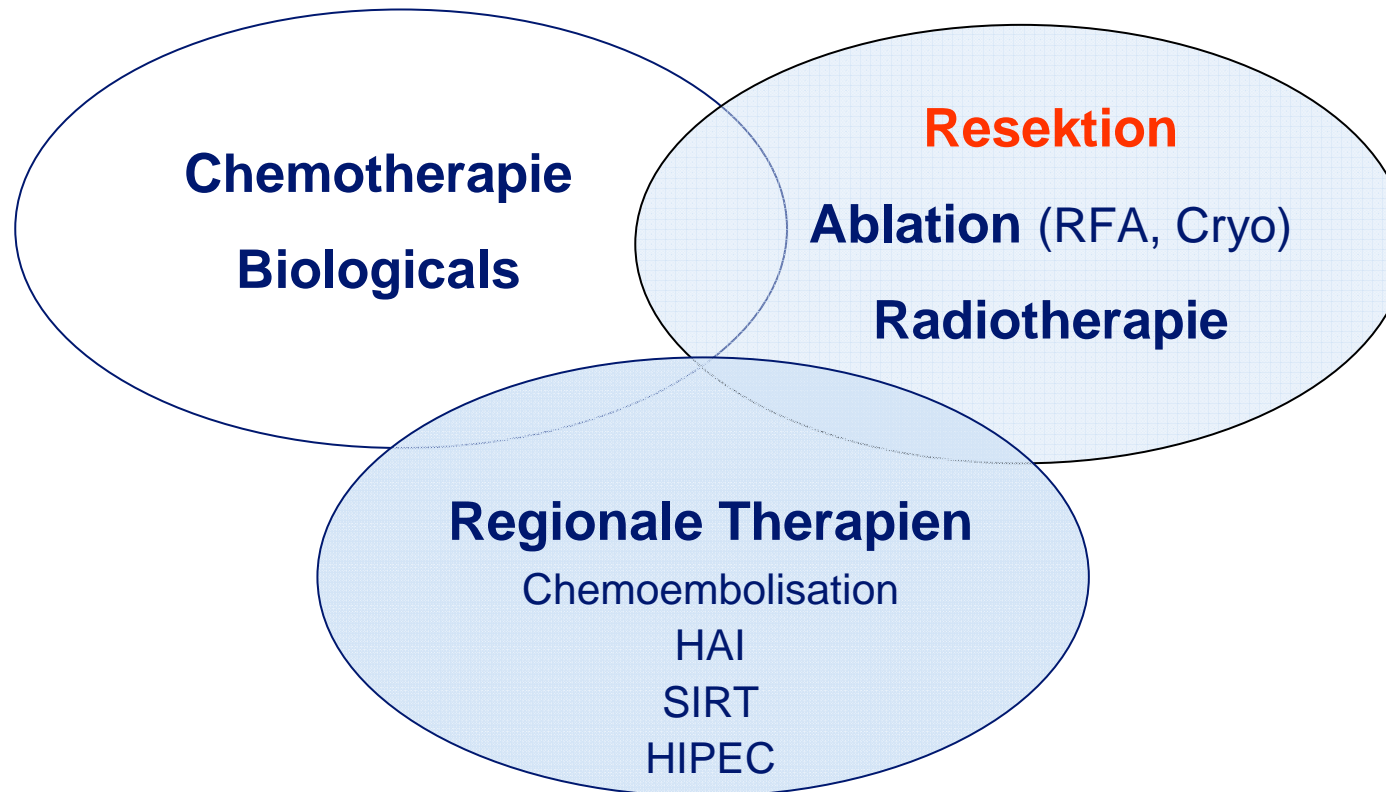
## Sekundäre Resektabilität von Lebermetastasen

**CELIM**

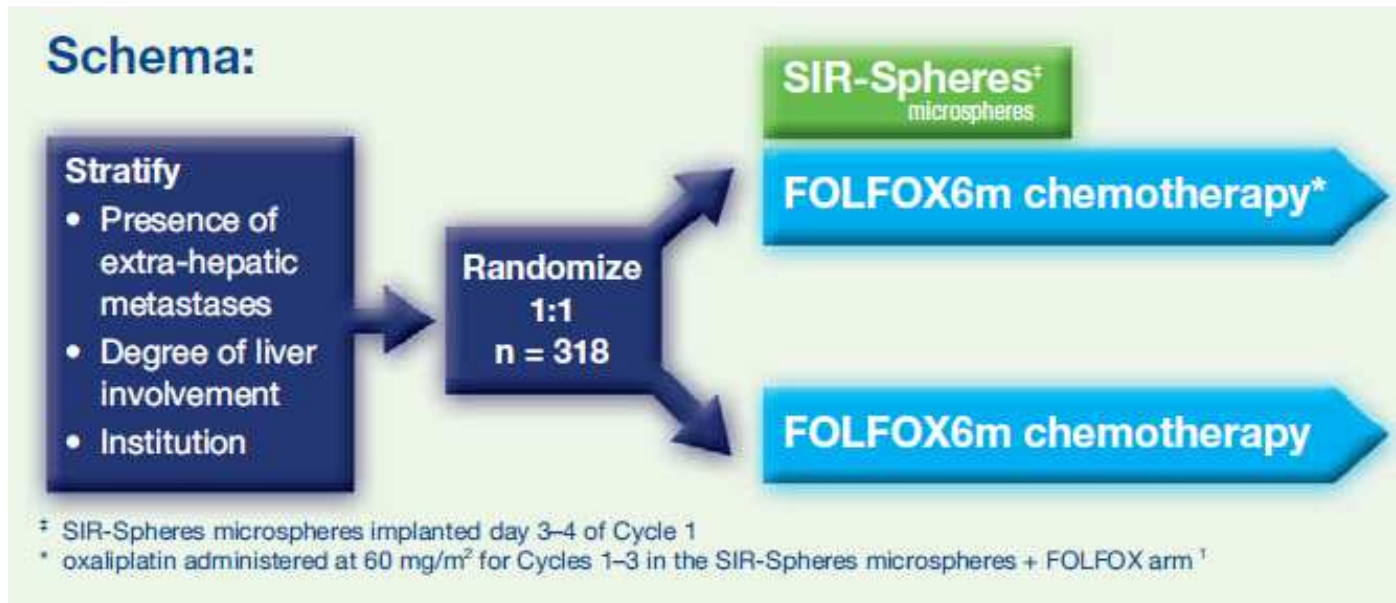
**FOLFOX-6 / FOLFIRI  
+ Cetuximab**

- ⇒ **Hohe Ansprechraten (70% bei KRAS wt)**
- ⇒ R0 Resektion 34%
- ⇒ Einschätzung Resektabilität Bildgebung von 32% auf 60%

## Multimodale Behandlung des Kolonkarzinoms



# SIRFLOX-Studie



# Kolonkarzinom – Stadium IV

## Systemische Therapie bei nicht resektablen Lebermetastasen

### S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008

Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz  
(8.–9. Juni 2007)

Update S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2008

#### Authors

W. Schmiegel, A. Reinacher-Schick, D. Arnold, U. Graeven, V. Heinemann, R. Porschen, J. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, M. Wieser, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, T. Seufferlein, I. Kopp, C. Pox

## Klinische Gruppen 2 und 3

### *Empfehlung*

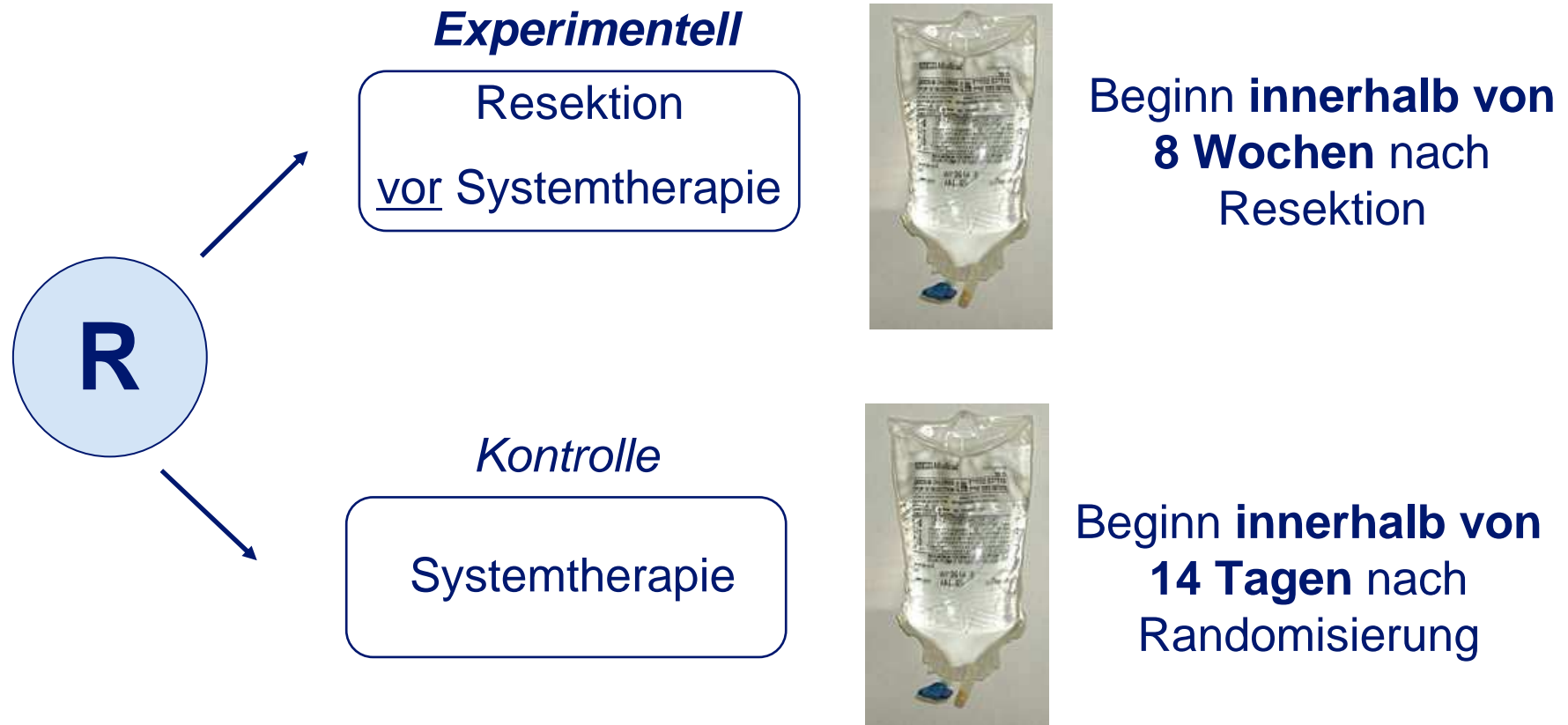
Besteht die Indikation zu einer medikamentösen Tumorthherapie, so soll diese **zum Zeitpunkt des Nachweises der Metastasen** unabhängig von metastasenbezogenen Symptomen eingeleitet werden.

*Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1a, starker Konsens*



## Beginn der systemischen Therapie

# SYNCHRONOUS



## Erstlinie

Remotux



Evaluation des „**Früh-Ansprechens**“ unter Cetuximab + FOLFIRI mittels **PET-CT** (Phase II)

## Zweitlinie

GAIN-C



**RO5083945** + FOLFIRI vs FOLFIRI + Cetuximab oder FOLFIRI allein (Phase II)

Shore



Einsatz von **Resminostat** + FOLFIRI (Phase I/II)

## Dritt-/Viertlinie

CetuGEX



Dosiseskalationsstudie mit **CetuGEX** bei **EGFR+** Tumoren (Phase I)



**Erstlinie**

Remotux

**Amendment** zu „Ausschlusskriterien“:  
„Teilnahme in anderen klinischen Studien,  
**sofern kompetitiv**“

**Zweitlinie**

GAIN-C



Ausschlusskriterien:

„...**participation in another therapeutic clinical trial within 4 weeks prior to starting study treatment.**“

Shore

**Dritt-/Viertlinie**

CetuGEX



# CRC palliativ - Studien NCT Heidelberg



## Erstlinie

Remotux



Evaluation des „Früh-Ansprechens“ unter Cetuximab + FOLFIRI mittels PET-CT (Phase II)

SYNCHRONOUS



## Zweitlinie

GAIN-C



RO5083945 + FOLFIRI vs FOLFIRI + Cetuximab oder FOLFIRI allein (Phase II)

Shore



Einsatz von Resminostat + FOLFIRI (Phase I/II)

## Dritt-/Viertlinie

CetuGEX



Dosiseskalationsstudie mit CetuGEX bei EGFR+ Tumoren (Phase I)

**AIO-KRK 0306**

FOLFIRI + Cetuximab vs. Bevacizumab (Phase II)  
LKP: Prof. Heinemann (München)

**OPAL-Studie**

FOLFOXIRI + Bevacizumab (Phase II)  
LKP: Prof. Bokemeyer (Hamburg)

**AIO-KRK 0207**

Induktionstherapie Fluoropyridin-/Oxaliplatin- + Bevacizumab-basiert  
(Phase III), LKP: Prof. Hegewisch-Becker (Hamburg)

**AIO-KRK 0110**

Capecitabin + Bevacizumab vs. Capecitabin + Irinotecan + Bevacizumab  
(Phase III), LKP: Prof. Heinemann (München)

**AIO-KRK 0109**

FOLFOXIRI +/- Panitumumab (Phase I/II)  
LKP: Prof. Geißler (Esslingen)

**AIO-KRK 0209**

FOLFOX/Bevacizumab +/- irinotecan (Phase II)  
LKP: Prof. Schmoll (Halle)

**SYNCHRONOUS**

Resektion vs. keine Resektion des Primärtumors vor  
Systemtherapie LKP: Prof. Weitz (Heidelberg)