

# **Prognosekriterien beim (metastasierten) kolorektalen Karzinom**

**Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl**

**Klinik und Poliklinik für Chirurgie**

**Universität Regensburg**

---

# Risikogruppen

- **Sporadisches kolorektales Karzinom**

- **Hereditäre kolorektale Karzinome**

  - HNPCC/Lynch-Syndrom**

  - Adenomatöse Polyposis-Syndrome**

    - Klassische familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

    - Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis (AFAP)

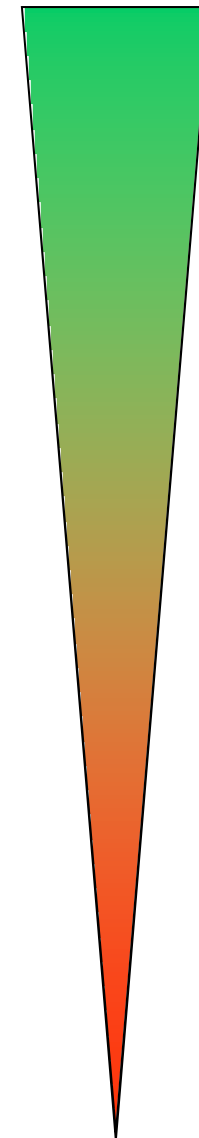
    - MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)

  - Nicht-adenomatöse Polyposis-Syndrome**

- **CED-assoziierte kolorektale Karzinome**

  - Kolitis ulzerosa**

  - Morbus Crohn**

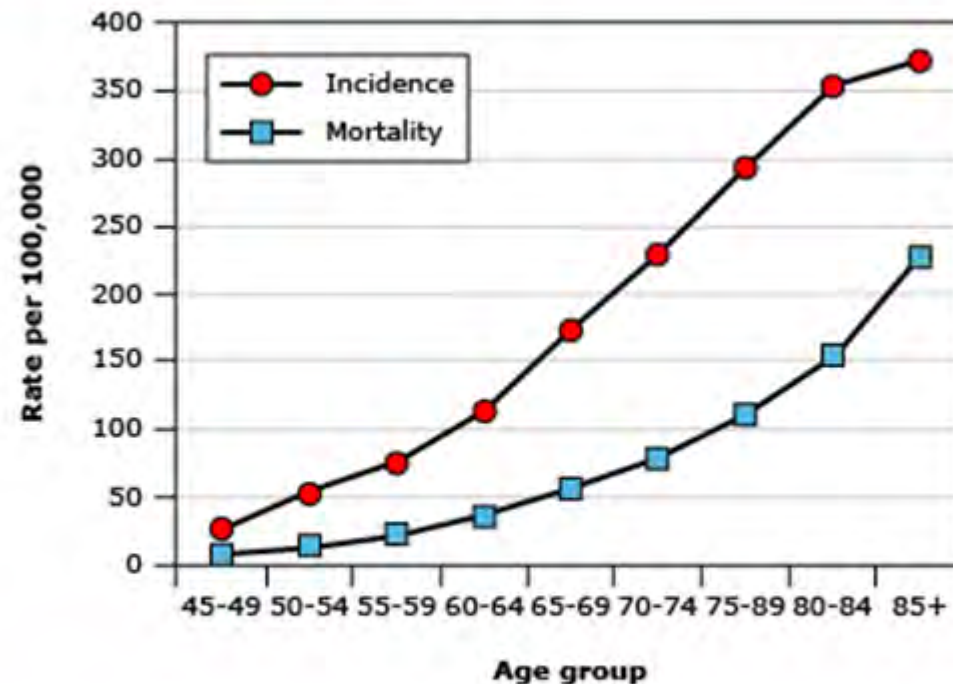


# Prognosekriterien

<b>Nicht beeinflussbar</b>	<b>Beeinflussbar</b>
Alter	Diagnostik und Indikation
Geschlecht	Chirurgische Therapie
Tumor-spezifische Faktoren	Perioperative Therapie
Genetische Faktoren	Onkologische Therapie
Komorbidity	Komorbidity

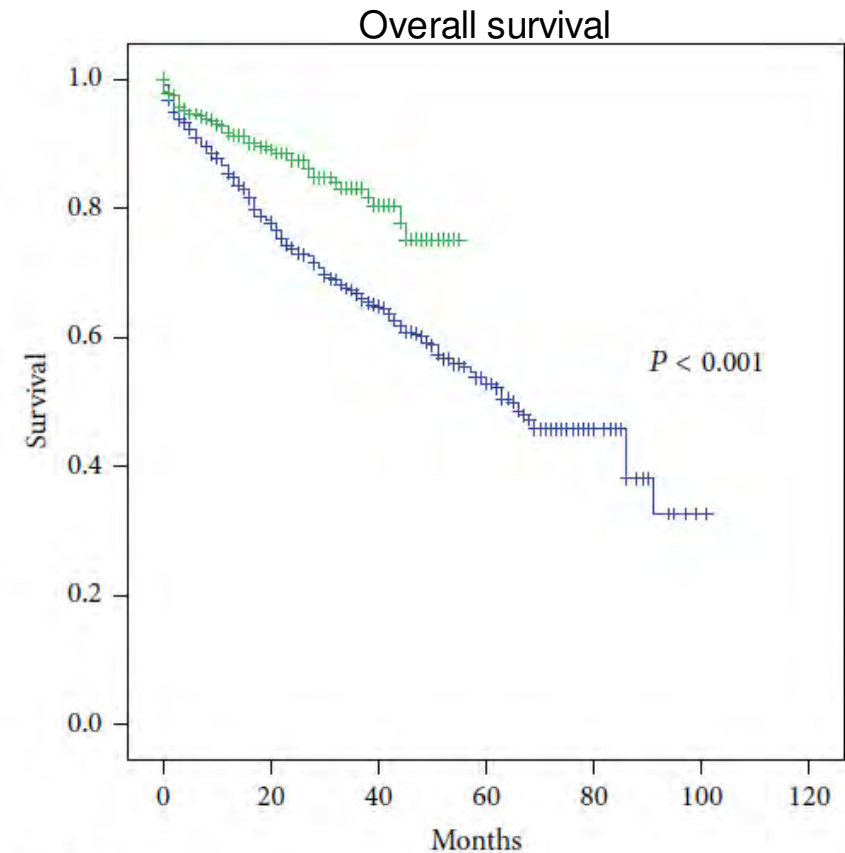
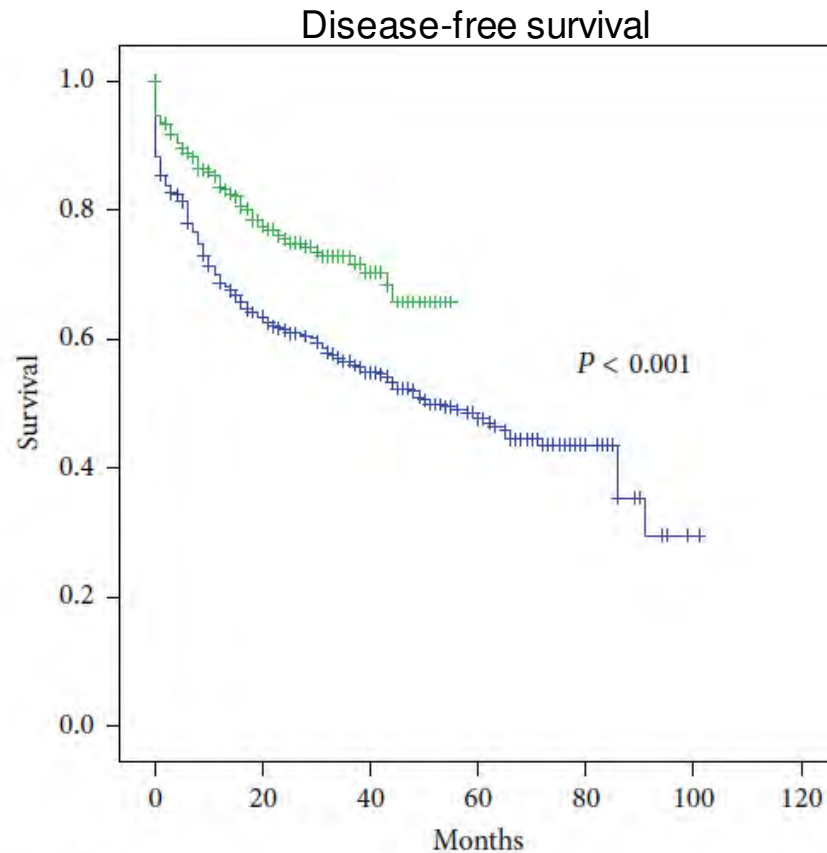
## Patientenalter beeinflusst Mortalität

SEER Incidence and mortality rate of invasive colorectal cancer according to age in the SEER database (2002-2006)



SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results.  
Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.

# Chirurg als Prognosefaktor



Number at risk

High-volume	453	412	388	357	332	310	295
Low-volume	321	264	237	209	187	168	137

Number at risk

High-volume	453	430	419	397	378	354	317
Low-volume	321	302	291	257	224	196	163

— Low-volume surgeon  
— High-volume surgeon

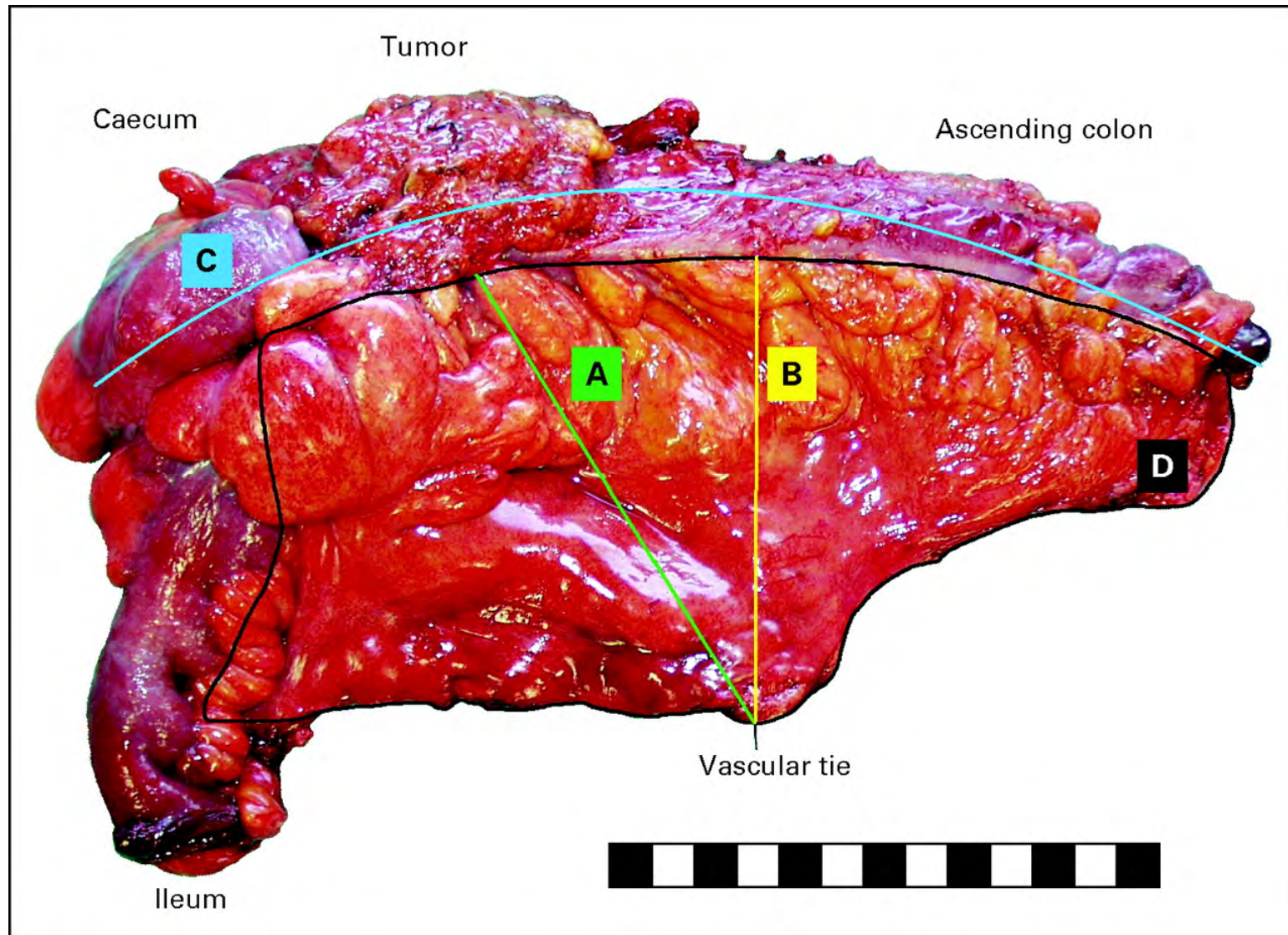
— Low-volume surgeon  
— High-volume surgeon

**CAVE** → **Rektumkarzinom und Stadium IV**

## Chirurg als Prognosefaktor

7.64.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
<b>GCP</b>	<p>Analog der Qualitätsbewertung von Resektaten beim Rektumkarzinom sollte auch beim Kolonkarzinom die Qualität des Resektates folgendermaßen kategorisiert werden:</p> <p>Grad 1 (gut): Mesokolische Schicht erhalten            Grad 2 (moderat): Oberflächeneinrisse            Grad 3 (schlecht): Einrisse reichen bis auf die Muscularis propria oder Tumor            Diese Bewertungen sind vom Pathologen vorzunehmen.</p>	
	Konsens	
7.65.	Konsensbasierte Empfehlung	2013
<b>GCP</b>	<p>Der zirkumferentielle Sicherheitsabstand ist negativ, wenn er 1mm oder mehr beträgt (R0 „wide“). Ein positiver zirkumferentieller Sicherheitsabstand liegt vor, wenn der zirkumferentielle Sicherheitsabstand weniger als 1mm beträgt (R0 „close“) oder Tumorgewebe direkt an ihn heranreicht (R1). Der gemessene Abstand soll in Zahlen dokumentiert werden.</p>	
	Starker Konsens	

# Chirurg als Prognosefaktor



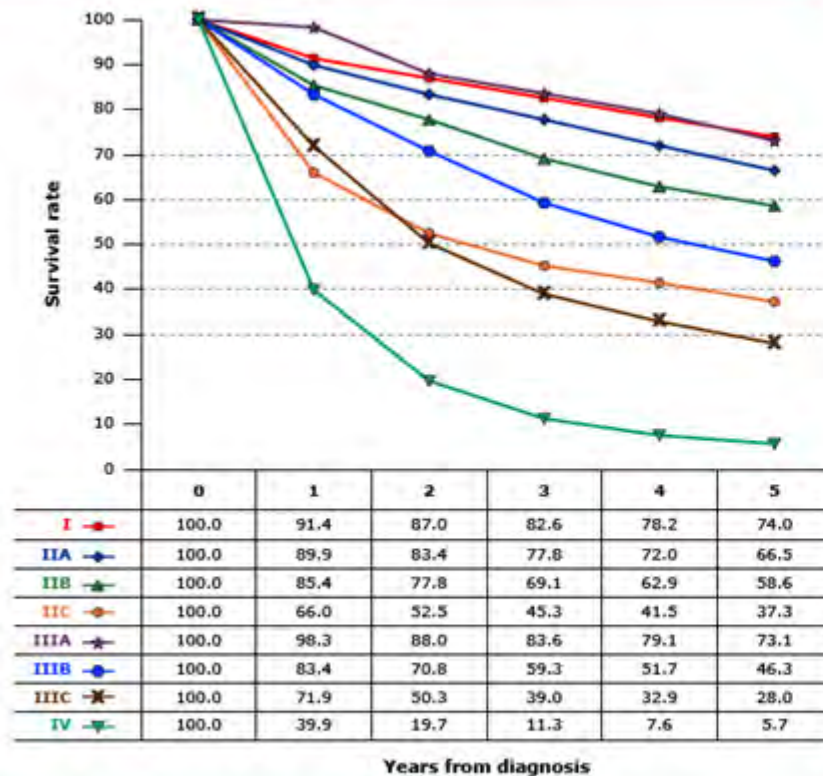
# Postoperative pathohistologische Diagnostik (S3-LL)

7.58.	Empfehlung	2008
Empfehlungsgrad	Folgende Angaben durch den Pathologen sind erforderlich:	Level of Evidence
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumortyp nach WHO-Klassifikation</li> </ul>	<b>1c</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation)</li> </ul>	<b>1c</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation)</li> </ul>	<b>1c</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der untersuchten Lymphknoten</li> </ul>	<b>2a</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestanzahl der zu untersuchenden Lymphknoten:12</li> </ul>	<b>2a</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grading</li> </ul>	<b>2a</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstand von den Resektionsrändern (beim Rektumkarzinom auch circumferentiell) -</li> </ul>	<b>2a</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R-Klassifikation</li> </ul>	<b>1c</b>
Quellen für alle Angaben: [479, 581, 668-680]		



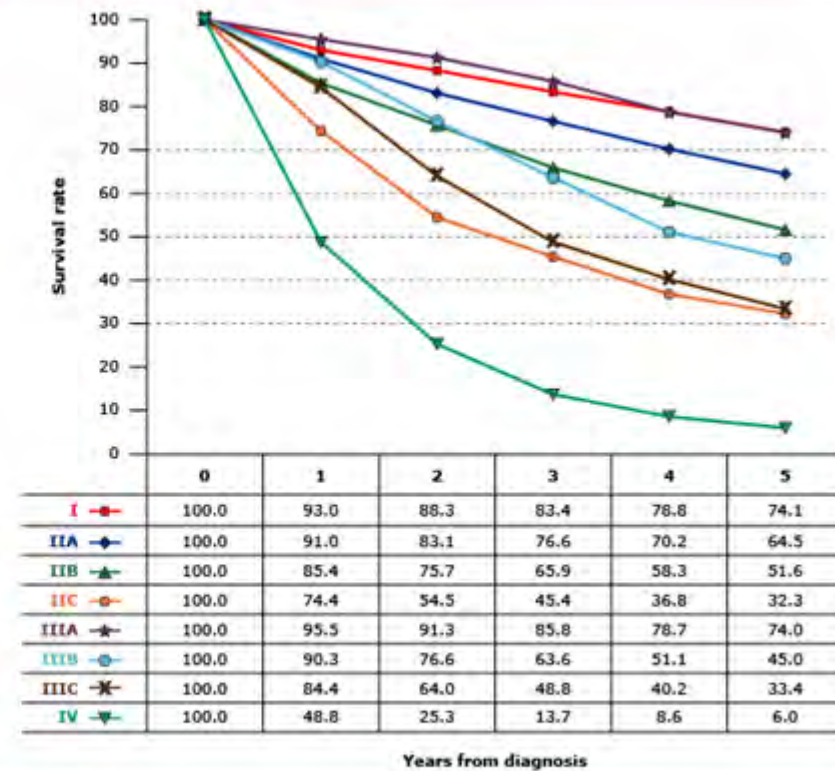
# Postoperative pathohistologische Diagnostik - Überleben

Observed survival rates for 28,491 cases with adenocarcinoma of the colon



Data from the SEER 1973-2005 Public Use File diagnosed in years 1998-2000. Stage I includes 7417; Stage IIA, 9956; Stage IIB, 997; Stage IIC, 725; Stage IIIA, 868; Stage IIIB, 1492; Stage IIIC, 2000; and Stage IV, 5036.

Observed survival rates for 9,860 cases with adenocarcinoma of the rectum



Data from the SEER 1973-2005 Public Use File diagnosed in years 1998-2000. Stage I includes 3470; Stage IIA, 2752; Stage IIB, 165; Stage IIC, 268; Stage IIIA, 595; Stage IIIB, 615; Stage IIIC, 761; and Stage IV, 1234.

# Phänotypisierung von Tumor und Tumorstroma

---

- **Histopathologie** – pTNM, UICC, Dukes
  - **Ätiologische Subgruppen** – klassisch, serratiert, alternativ
  - **Molekulare Marker** – MSI, CpG Island Methylator Phänotyp
  - **Somatische (Hyper-)Mutationen** – BRAF, KRAS, PIK3CA, ...
  - **Immunologisches Mikromilieu**
-

# Molekulare Marker

## ● **Microsatellite Instability**

80% epigenetic silencing of DNA mismatch repair gene (MLH1 promoter)

20% germline mutations in MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 gene (Lynch Syndrome)

15% MSI<sup>high</sup> – bessere Prognose als MSS (insbesondere proximales Kolon)

MSI<sup>high</sup> – reduziertes Ansprechen auf adj. 5-FU basierte CTx bei UICC II und III

MSI<sup>high</sup> – kontroverse Daten zu Ansprechen auf moderne Kombinations-CTx

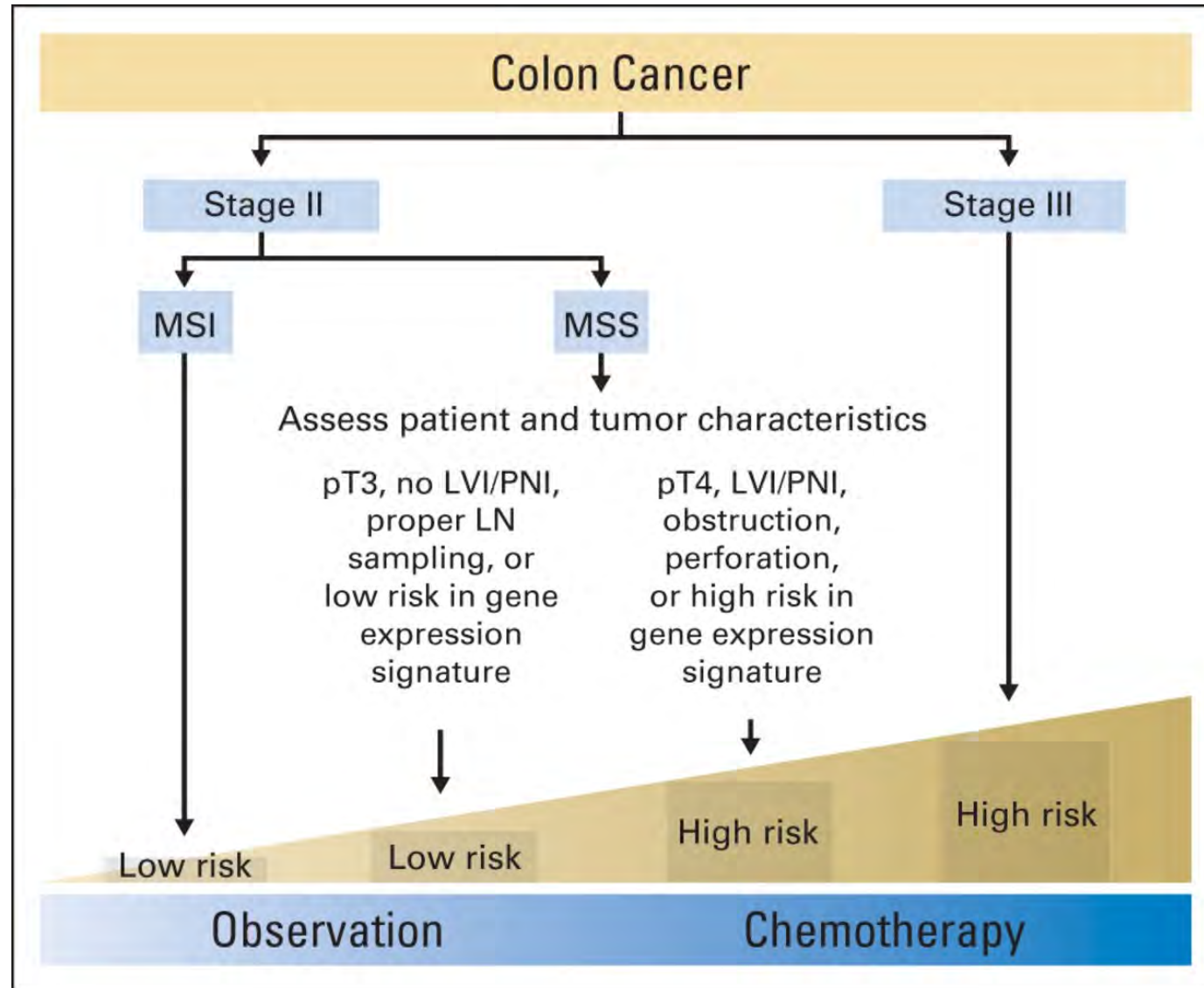
## ● **CpG Island Methylator Phänotyp**

CpG Inseln in vielen Promoter-Regionen vorhanden – Methylierung führt zu Silencing

CIMP<sup>positive</sup> – 30-40% im proximalen Kolon, 5-15% im distalen Kolon/Rektum

Bis dato kein validierter prognostischer Marker für Überleben und Therapieansprechen

# Flowchart zur Adjuvanz



# Somatische (Hyper-)Mutationen

## ● Überblick

Aktivierende Mutationen in BRAF in 5-15% und KRAS 30-45% der CRC

Mutually exclusive events – treten kaum gemeinsam auf

## ● BRAF

BRAF<sup>V600E</sup> Mutation ist unabhängiger negativer prognostischer Faktor

Größter Einfluss bei MSS Tumoren im distalen Kolon (HR 6.41 (3.57 to 11.52))

Positiver Effekt von MSI > negativer Effekt von BRAF<sup>V600E</sup> Mutation

## ● KRAS

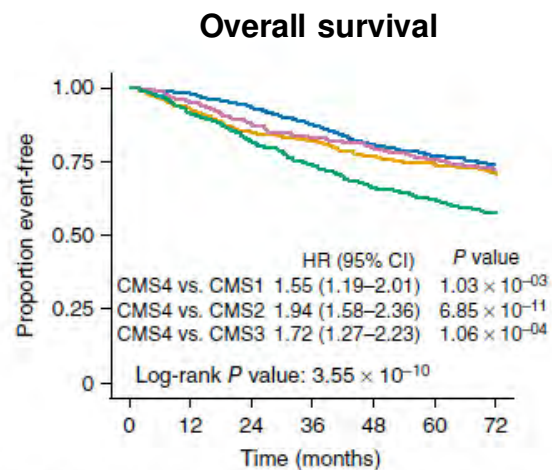
KRAS Mutation zu 85% in “hot spot” Codons 12 und 13 von Exon 2

“All RAS” oder “Expanded RAS” Testung empfohlen

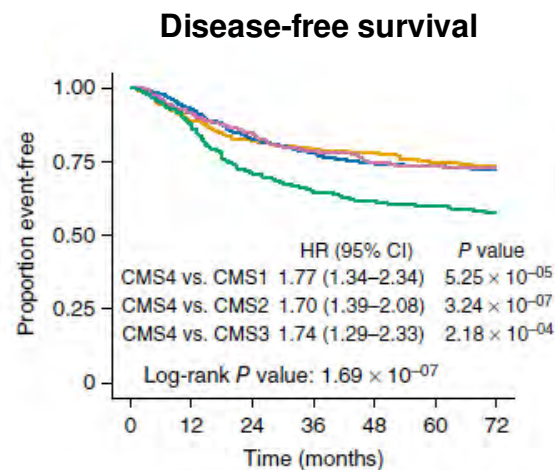
KRAS Mutation bedingt Ansprechen auf anti-EGFR-Antikörpertherapie bei Metastasen

# Consensus Molecular Subtypes kolorektaler Karzinome

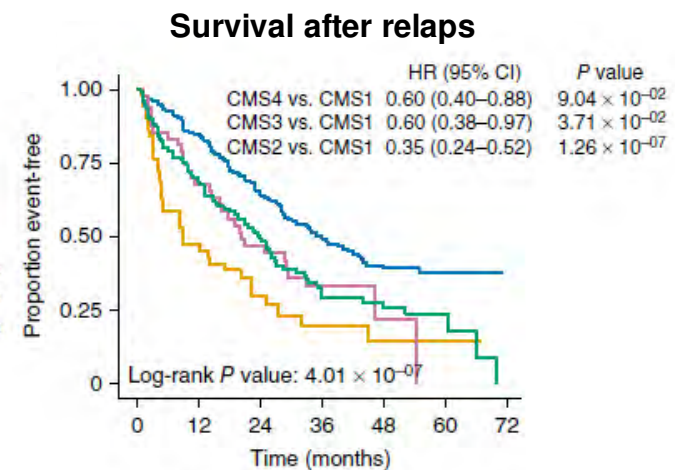
CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
<i>BRAF</i> mutations		<i>KRAS</i> mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF- $\beta$ activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival



Number at risk 2,129 1,842 1,623 1,442 1,237 1,009 767

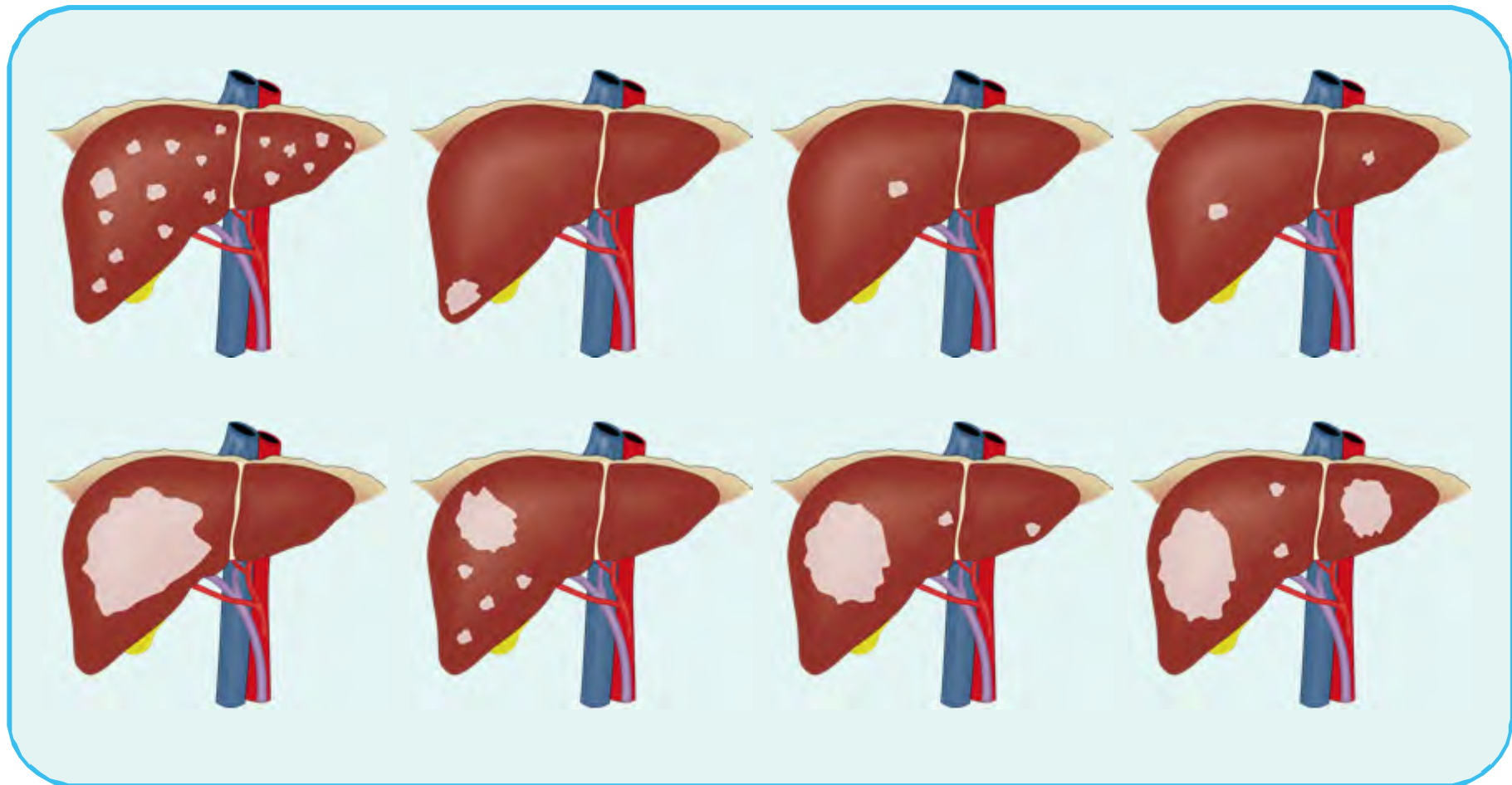


1,785 1,571 1,332 1,168 992 820 693

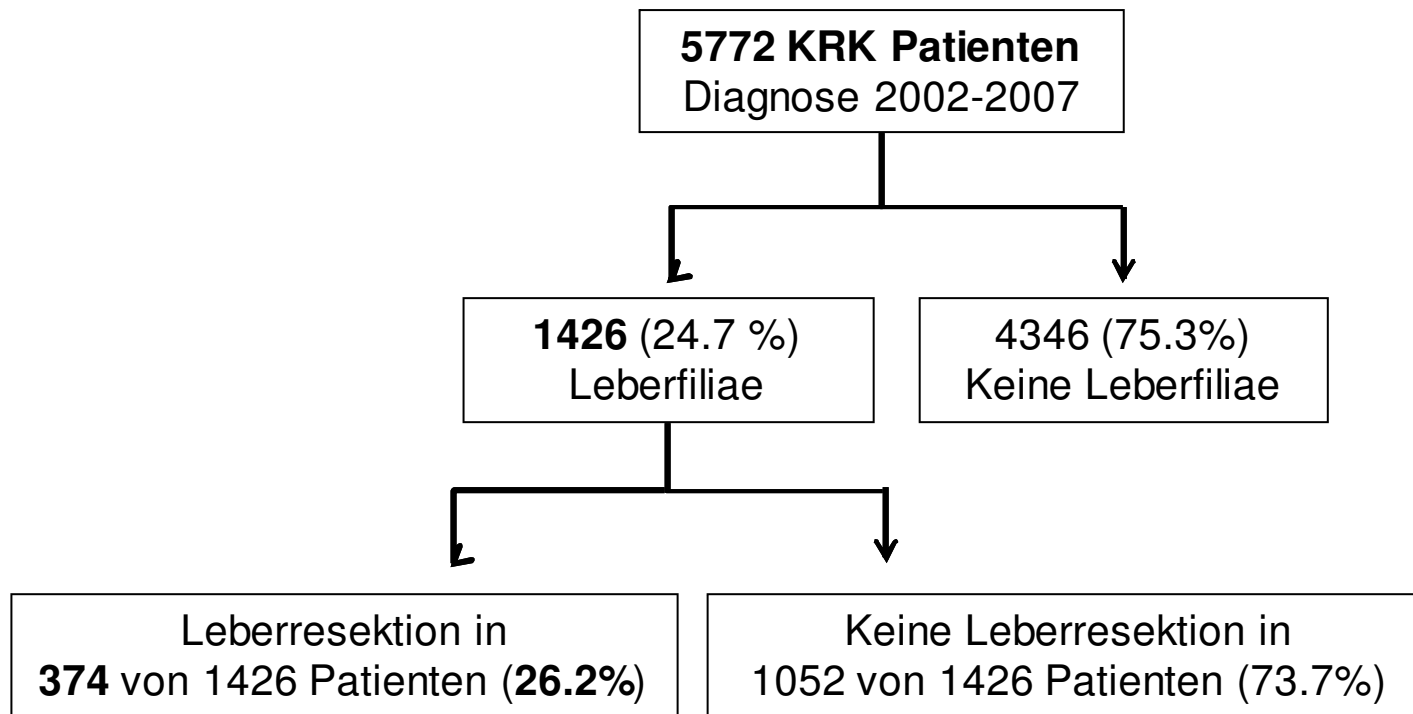


405 277 185 111 64 32 27

# Prognosekriterien bei Lebermetastasen eines CRC



# Retrospektive Analyse zum Management kolorektaler Filiae



Datenquelle: Tumorzentrum Regensburg (Einwohnermeldeämter, Krebsregister, Arztbriefe)

Ausschluss: Zweitkarzinom, Nicht-AdenoCA

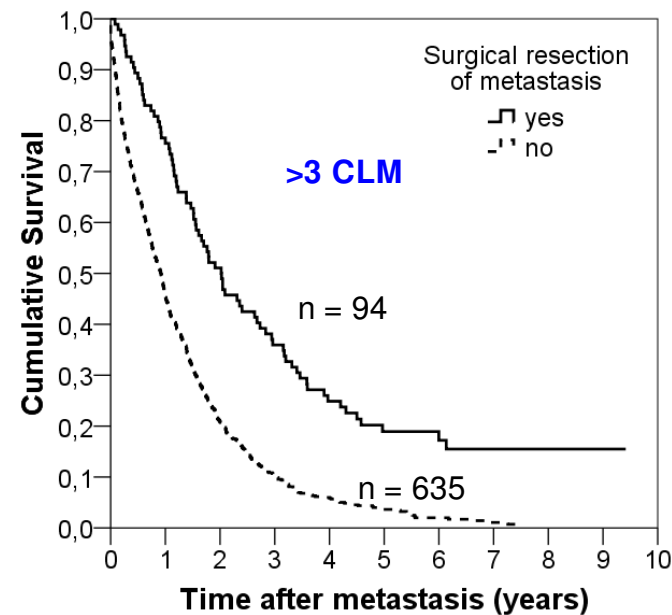
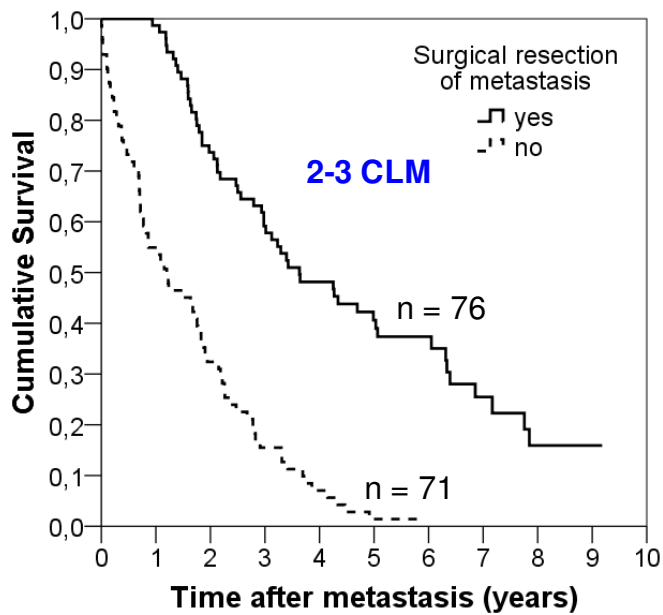
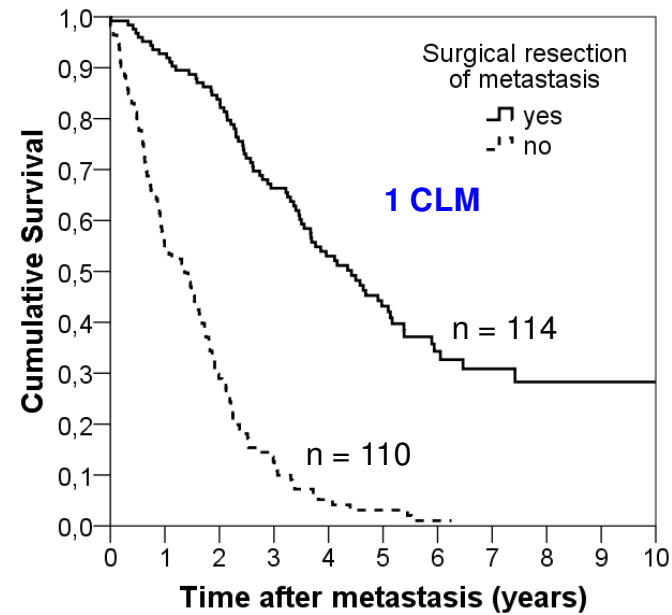
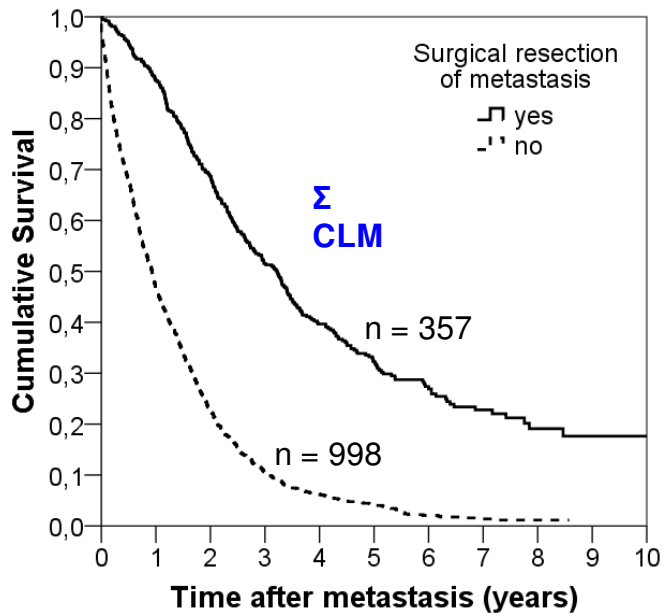
Nachbeobachtung bis 2012 (Median 7,2 Jahre nach ED)



# Kolorektale Filiae - Gesamtüberleben

		Gesamtüberleben in %					
Patienten	Gruppe	Anzahl	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	Log-Rank
CRC	CLM	1426	66.7	43.4	14.8	4.6	< 0.001
	Keine CLM	4346	87.6	79.6	60.9	<b>29.8</b>	
CLM	CLM Resektion	374	87.4	68.7	32.2	17.6	< 0.001
	Keine CLM Resektion	1052	46.6	22.5	4.0	(1.1)	
CLM	1 CLM	236	74.5	57.8	24.1	15.1	
	2-3 CLM	147	77.6	53.7	21.3	(8.4)	
	>3 CLM	729	49.3	24.8	5.6	(2.6)	
	x CLM	314	53.4	31.3	10.7	(5.0)	
1 CLM	CLM Resektion	124	92.7	83.8	43.2	<b>28.3</b>	< 0.001
	Keine CLM Resektion	112	54.9	28.9	3.1	<b>(1.0)</b>	
2-3 CLM	CLM Resektion	76	98.7	73.7	40.6	(15.9)	< 0.001
	Keine CLM Resektion	71	54.9	32.4	1.4	(1.4)	
>3 CLM	CLM Resektion	94	75.5	51.1	18.9	(15.5)	< 0.001
	Keine CLM Resektion	635	45.4	20.9	3.6	(0.7)	
x CLM	CLM Resektion	80	82.5	61.3	23.3	(11.5)	< 0.001
	Keine CLM Resektion	234	43.4	21.0	6.3	(2.4)	
CLM	CLM Diagnose 2002-2004	648	55.9	33.5	10.2	4.7	0.231
	CLM Diagnose $\geq$ 2005	778	58.5	35.6	12.5	(7.3)	

CRC = Kolorekales Karzinom CLM = Kolorektale Leberfiliae

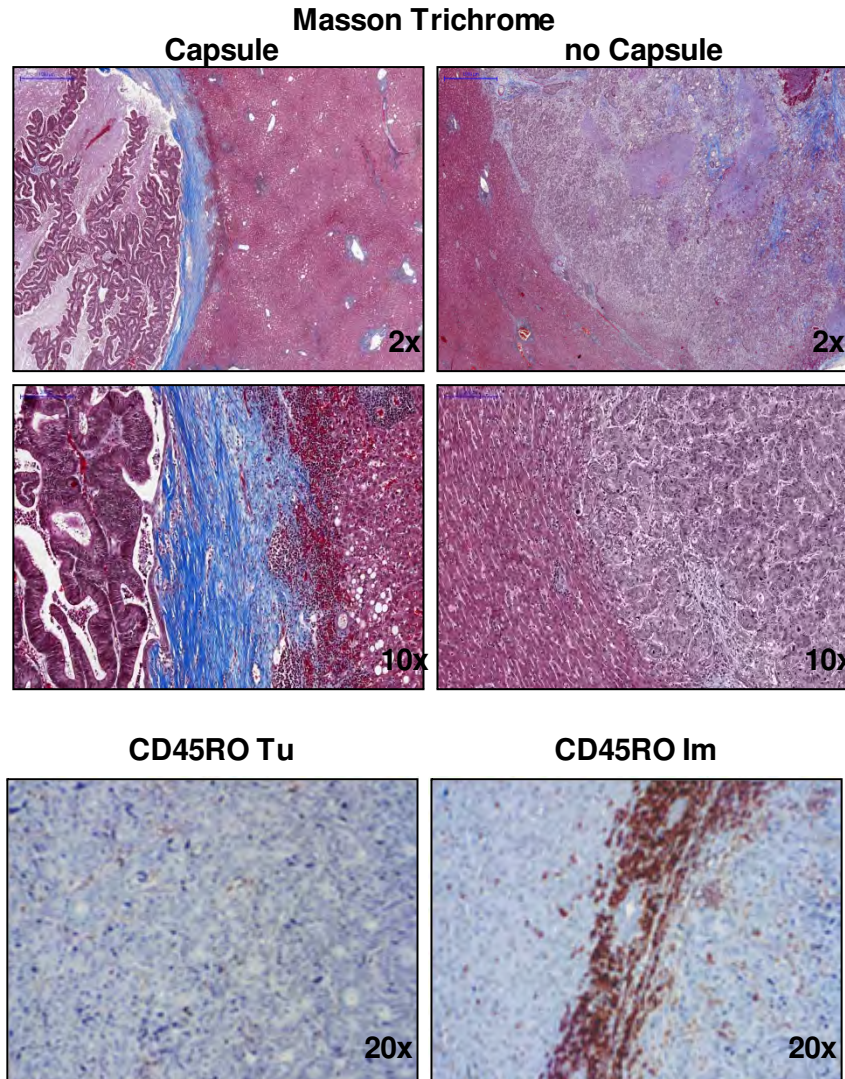


## Prognoseabschätzung durch Fong/Nordlinger-Score

Clinical risk score	Clinical score criteria	Score
Fong et al. [8]	1 point each number of CRLM >1 largest size of CRM ≥5 cm lymph node-positive primary cancer preoperative CEA level >200 ng/ml interval between primary tumor resection to diagnosis of CRLM <12 month	0–2 risk factors, “low risk” 3–5 risk factors, “high risk”
Nordlinger et al. [9]	1 point each Age >60 years extension in serosa of primary cancer (≥ T3) lymph node-positive primary cancer interval between primary tumor resection to diagnosis of CRLM <2 years largest size of CRLM >5 cm number of CRLM >4 resection margin <1 cm	0–2 risk factors, “low risk” 3–4 risk factors, “intermediate risk” 5–7 risk factors, “high risk”

**CAVE** → nicht valide im Zeitalter der modernen Chemotherapie

# Immunscore zur Prognoseprädiktion



Variable test sample	Hazard Ratio	95% CI	P
Capsule (no/yes)	2.11	1.22 to 3.65	<b>0.008*</b>
CD45RO Ratio (low/high)	2.19	1.37 to 3.52	<b>0.001*</b>
CD4 Ratio (low/high)	1.31	0.80 to 2.13	<b>0.281</b>
CD8 Ratio (low/high)	0.83	0.50 to 1.36	<b>0.449</b>

Multivariate Cox Proportional Hazards analysis. \*P<.05

