

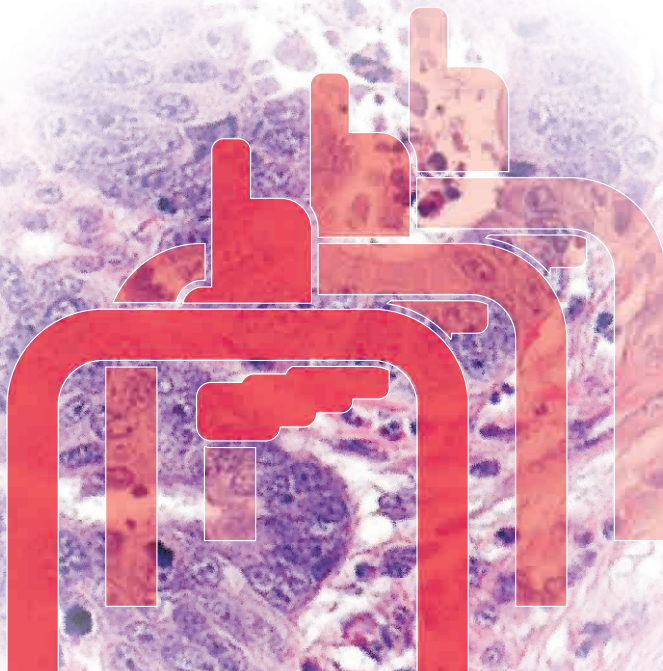
Sequenztherapie bei gastrointestinalen Tumoren: Kolorektales Karzinom – Magenkarzinom – Pankreaskarzinom

Prof. Dr. Sylvie Lorenzen

Prof. Dr. Florian Lordick

unter Mitarbeit von

Rami Abbassi, Prof. Dr. Hana Algül, Dr. Caspar Franck,
Dipl.-Biol. Katrin Göpfert, Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz,
Prof. Dr. Dörthe Jechorek, Dr. Angelika Kestler,
Dr. Annett Maderer, Prof. Dr. Markus Moehler,
Dr. Stefanie Nöpel-Dünnebacke, Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick,
Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Prof. Dr. Jens Siveke,
Priv.-Doz. Dr. Alexander Stein, Prof. Dr. Andrea Tannapfel,
Priv.-Doz. Dr. Peter Thuss-Patience, Priv.-Doz. Dr. Marino Venerito



Sequenztherapie bei gastrointestinalen Tumoren: Kolorektales Karzinom – Magen- karzinom – Pankreas- karzinom



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Lorenzen, Sylvie / Lordick, Florian:

Sequenztherapie bei gastrointestinalen Tumoren: Kolorektales Karzinom – Magenkarzinom – Pankreas-
karzinom/Sylvie Lorenzen und Florian Lordick.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2019, ISBN 978-3-8374-6397-2

© 2019 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Liebe Leserinnen und Leser,

die Prognose metastasierter gastrointestinaler Karzinome ist weiterhin kritisch. Dennoch ist das Thema von Langzeitüberleben auf der Grundlage sequenzieller Therapieoptionen nun auch in der gastrointestinalen Onkologie angekommen. Grundlage dafür sind jüngste Zulassungen von Zweit- und Drittlinien-Therapien beim Kolon-, Magen- und Pankreaskarzinom durch die *US Food and Drug Administration* und die *European Medical Agency* (EMA). Dies verpflichtet uns als Therapeuten, von Beginn an die Therapie-Sequenz zu bedenken und entsprechend einen individuellen Behandlungsplan zu erstellen.

Therapieentscheidungen beruhen heute mehr denn je auf molekularen und genetischen Tumor-Charakteristika. Deshalb sind den genetischen Grundlagen und der molekularen Diagnostik zu Beginn jedes Organblocks eigene Kapitel gewidmet. Dem folgen aktuelle Daten und Empfehlungen zur sequenziellen Therapie der Erkrankung. Abgeschlossen wird jeder Organblock durch ein Kapitel, welches Perspektiven und jüngste Entwicklungen aufzeigt. Dort bewegen die Autoren sich weitgehend außerhalb der zugelassenen Behandlungs-Labels.

Wir hoffen, dass viele Leser die Inhalte dieses Buches als interessant und hilfreich für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren empfinden.

München und Leipzig, April 2019

Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen

Prof. Dr. med. Florian Lordick

Autoren

Herausgeber

Prof. Dr. Sylvie Lorenzen
III. Medizinische Klinik
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 15
81675 München
Kap. 1., 3.

Prof. Dr. Florian Lordick
1. Medizinische Klinik (Hämatologie, Zelltherapie, Internistische Onkologie und Hämostaseologie)
Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL)
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 22
04103 Leipzig
Kap. 3., 11.

Autoren

Rami Abbassi
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 15
81675 München
Kap. 8.

Prof. Dr. Hana Algül
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 15
81675 München
Kap. 8.

Dr. Caspar Franck
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Otto von Guericke Universitätsklinikum
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Kap. 5.

Dipl.-Biol. Katrin Göpfert
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Kap. 7.

Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz
Tagestherapiezentrum
III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Kap. 3.

Prof. Dr. Dörthe Jechorek
Institut für Pathologie
Otto von Guericke Universitätsklinikum
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Kap. 5.

Dr. Angelika Kestler
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Albert-Einstein-Allee 23
89070 Ulm

Kap. 9.

Dr. Annett Maderer
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Kap. 7.

Prof. Dr. Markus Moehler
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Kap. 7.

Dr. Stefanie Nöpel-Dünnebacke
Medizinische Klinik 1
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
St. Josef-Hospital
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Gudrunstr. 56
44791 Bochum

Kap. 2.

Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick
Medizinische Klinik 1
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
St. Josef-Hospital
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Gudrunstr. 56
44791 Bochum
Kap. 2.

Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Albert-Einstein-Allee 23
89070 Ulm
Kap. 9.

Prof. Dr. Jens Siveke
Westdeutsches Tumorzentrum Essen (WTZ)
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
Kap. 10.

Priv.-Doz. Dr. Alexander Stein
Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH)
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Kap. 3., 4.

Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Institut für Pathologie
Ruhr-Universität Bochum
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Kap. 2.

Priv.-Doz. Dr. Peter Thuss-Patience
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Kap. 6.

Priv.-Doz. Dr. Marino Venerito
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Otto von Guericke Universitätsklinikum
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Kap. 5.

Inhaltsverzeichnis

1.	Aktueller Stellenwert der Sequenztherapie bei gastrointestinalen Tumoren	13
2.	Molekularpathologie und Genetik metastasierter kolorektaler Karzinome (mKRK)	15
2.1.	Genetik – erbliche Krebs syndrome	15
2.2.	Prognostische und prädiktive Marker in der Therapie des mKRK – Mutationen und Primärtumor-Lokalisation	17
2.2.1.	RAS-Mutationen	17
2.2.2.	Primärtumor-Lokalisation	19
2.2.3.	BRAF-Mutationen	19
2.2.4.	HER2/neu-Amplifikation	21
2.2.5.	Weitere genetische Alterationen	21
2.3.	Das Tumorstroma als Therapietarget – Mikrosatelliten-Instabilität und Immuntherapie	22
2.4.	Gensignaturen – Rolle in der Therapieentscheidung	23
2.5.	Literatur	24
3.	Sequentielle Therapiekonzepte beim metastasierten kolorektalen Karzinom	27
3.1.	Therapieprinzipien	27
3.2.	Therapieprinzipien in der ersten Behandlungslinie	29
3.3.	Therapieprinzipien in der zweiten und dritten Linie	30
3.3.1.	Trifluridin/Tipiracil	30
3.4.	Literatur	31
4.	Stellenwert der Immuntherapie beim kolorektalen Karzinom	33
4.1.	Einleitung	33
4.2.	Immuntherapie bei dMMR/MSI-H-mKRK	33
4.2.1.	Monotherapie mit PD-1-Inhibitoren	33
4.2.2.	Kombination von PD-1- und CTLA-4-Inhibitoren	34
4.2.3.	Kombination von PD-1/L1 und Anti-VEGF-Therapie	35
4.3.	Immuntherapie bei pMMR/MSS-mCRC	35
4.3.1.	Immuntherapeutische Ansätze	35
4.3.2.	Immuntherapie in Kombination mit anderen Therapieansätzen	35
4.3.3.	Lokale Ablation	35
4.3.4.	Chemotherapie ± Bevacizumab oder Cetuximab	35
4.3.5.	Tyrosinkinase-Inhibitoren	36
4.4.	Laufende/aktuelle klinische Studien	36
4.4.1.	dMMR/MSI-H	36
4.4.2.	pMMR/MSS- bzw. MMR/MSI-Status-unabhängig	36
4.5.	Literatur	37
5.	Molekularpathologie und Genetik beim metastasierten Magenkarzinom	40
5.1.	Epidemiologie	40
5.2.	Klinische Einteilung	40
5.3.	Der epidermale Wachstumsfaktor HER2	41

5.4.	Molekulare Klassifikation des Magenkarzinoms	43
5.4.1.	Das chromosomal instabile Magenkarzinom (CIN)	44
5.4.2.	Das genomisch stabile Magenkarzinom (GS)	44
5.4.3.	Epstein-Barr-Virus-assoziierte Magenkarzinome (EBV)	44
5.4.4.	Das Mikrosatelliten-instabile Magenkarzinom (MSI)	46
5.5.	Zusammenfassung und Ausblick	47
5.6.	Literatur	47
6.	Sequenztherapie des Magenkarzinoms	49
6.1.	Perioperative Therapie	49
6.2.	Palliative Therapie	49
6.2.1.	Erstlinien-Therapie	49
6.2.2.	Zweitlinien-Therapie	52
6.2.3.	Drittlinien-Therapie	53
6.3.	Literatur	54
7.	Zukünftige Strategien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom	58
7.1.	Einleitung	58
7.2.	Studien mit HER2neu-zielgerichteten Therapien	58
7.3.	Studien mit anti-angiogenen Inhibitoren	58
7.3.1.	Regorafenib	59
7.3.2.	Ramucirumab	59
7.4.	Studien mit EGFR-Inhibitoren	59
7.4.1.	Panitumumab	59
7.4.2.	Cetuximab	59
7.4.3.	Gefitinib	60
7.5.	Bedeutung der zellulären Immunabwehr	60
7.6.	Neue Möglichkeiten, die antitumorale Immunantwort zu reaktivieren	62
7.7.	Onkolytische Viren	62
7.8.	Biomarker für die Wirksamkeit der Immuntherapie	63
7.9.	Zusammenfassung	64
7.10.	Literatur	64
8.	Molekularpathologie und Genetik des metastasierten Pankreaskarzinoms	67
8.1.	Einleitung	67
8.2.	Progressionsmodell des Pankreaskarzinoms	67
8.2.1.	Pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN)	67
8.2.2.	Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) als Vorläufer des Pankreaskarzinoms	68
8.2.3.	Muzinös-zystische Neoplasien (MCN)	68
8.3.	Molekulargenetik des Pankreaskarzinoms	68
8.3.1.	Telomere	68
8.3.2.	Das KRAS-Onkogen	69
8.3.3.	Der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/Akt-Signalweg	69
8.3.4.	Das Tumorsuppressor-Gen p16INK4	70
8.3.5.	Das Tumorsuppressor-Gen p53	70
8.3.6.	Das Tumorsuppressor-Gen SMAD4	70
8.3.7.	Die Tumorsuppressor-Gene BRCA 1/2	71