

GICG

GastroIntestinal Cancer Guidelines

Stand: August 2023

Liebe Leserinnen und Leser,

Wir freuen uns, Ihnen die „**Gastrointestinal Cancer Guidelines**“ präsentieren zu dürfen. Dieses informative Handbuch basiert auf den renommierten Therapiealgorithmen Onkologie aus Deutschland und den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO). Wir haben diese Ressourcen sorgfältig überarbeitet und speziell für die Schweiz adaptiert, um den Bedürfnissen und Anforderungen der schweizerischen Onkologie-Community gerecht zu werden.

Die Behandlung gastrointestinaler Krebserkrankungen stellt eine komplexe Herausforderung dar, und unser Hauptziel bei der Erstellung dieses Booklets war es, den onkologischen Fachleuten in der Schweiz eine praxisnahe und aktuelle Entscheidungshilfe zu bieten. Hierbei haben wir uns bemüht, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse und evidenzbasierten Empfehlungen in die Leitlinien einzuarbeiten.

Unser Dank gilt den Urhebern der Therapiealgorithmen Onkologie, die uns eine solide Grundlage geliefert haben, auf der wir aufbauen konnten. Die Schweiz verfügt über eine einzigartige medizinische Landschaft und spezifische Gegebenheiten, die es zu berücksichtigen galt. Daher haben wir mit grosser Sorgfalt und fachlichem Sachverstand diese Empfehlungen entsprechend angepasst, um Ihnen eine möglichst praxisrelevante und auf die Schweiz zugeschnittene Version anzubieten.

Als Herausgeber der Schweizer Version hoffen wir, dass es einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Krebserkrankungen in der Schweiz leisten wird. Wir sind uns bewusst, dass sich medizinische Erkenntnisse ständig weiterentwickeln und evidenzbasierte Empfehlungen laufend angepasst werden. Daher werden wir dieses Handbuch kontinuierlich aktualisieren und damit die bestmögliche Behandlung für Krebspatientinnen und -patienten sicherzustellen.

Abschliessend möchten wir uns bei allen Beteiligten, Expertinnen und Experten bedanken, die durch ihre wertvollen Beiträge und kritischen Überlegungen zur Entstehung dieses Booklets beigetragen haben. Gemeinsam streben wir nach einer verbesserten Krebsbehandlung und -versorgung in der Schweiz.

Mit besten Grüßen

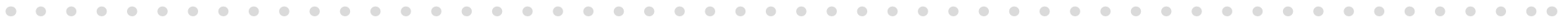
Daniel Helbling & Michael Montemurro

Gastrointestinales Tumorzentrum Zürich

Seestrasse 259, 8038 Zürich

Inhaltsverzeichnis

<hr/>	Legende & Farbkodierungen	6
	Abkürzungsverzeichnis	7
CCC	Gallenwegskarzinom – Gallenblasenkarzinom	10
	Gallenwegskarzinom – Gallengangskarzinom	12
HCC	Hepatozelluläres Karzinom: BCLC-Staging-System	16
	Systemische Therapie für das fortgeschrittene HCC	18
CRC	Kolonkarzinom – Stadium II mit Risikofaktoren	22
	Kolonkarzinom – Stadium III	24
	Kolonkarzinom – Stadium IV – nicht resektabel	26
	Kolonkarzinom – Stadium IV – Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie	27
	Kolonkarzinom – Stadium IV – Zweitlinientherapie	28
	Kolonkarzinom – Stadium IV – ab Drittlinientherapie	29
	Kolonkarzinom – Frühe maligne Läsionen	30



ESC/GC

Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Operable Stadien	32
Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Inoperable oder metastasierte Stadien	34
Ösophaguskarzinom (Adenokarzinom) – Frühe maligne Läsionen	36
Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Frühe maligne Läsionen	37
Magenkarzinom und AEG – Lokalisierte, resektable Stadien	38
Magenkarzinom und AEG – Metastasierte oder irresektable Stadien	40

GIST

Gastrointestinale Stromatumoren	44
---------------------------------	----

NET

Resezierbare neuroendokrine Tumore	48
Systemische Therapie der neuroendokrinen Tumore	50

PC

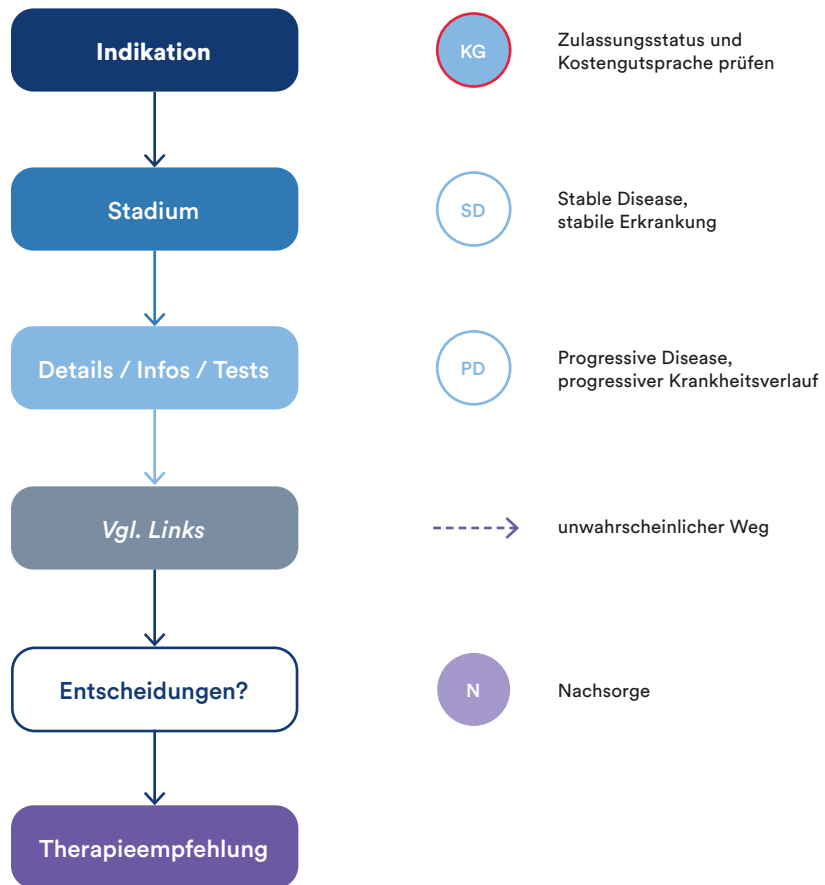
Resektabel oder lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom	54
Metastasiertes Pankreaskarzinom	56

RC

Rektumkarzinom – Sehr frühes Stadium	60
Rektumkarzinom – Frühes Stadium	61
Rektumkarzinom – Intermediäres Stadium	62
Rektumkarzinom – Lokal fortgeschrittenes Stadium	63
Rektumkarzinom – Fortgeschrittenes Stadium	64
Rektumkarzinom – Frühe maligne Läsionen	65

Impressum	67
-----------	----

Legende & Farbkodierungen



Abkürzungsverzeichnis

A

5-FU: 5-Fluorouracil

AEG: Adenokarzinom des ösophagogastralen Überganges

AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

AK: Antikörper

AZ: Allgemeinzustand

B

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

Beva: Bevacizumab

BRAF V600 und BRAF V600E: BRAF-Genmutationen

BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

BSC: Best supportive care, bestmögliche unterstützende Behandlung

BTC: Biliäres Karzinom

C

CA 19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9

CAP: Capecitabine

CapOX: Capecitabine–Oxaliplatin

CAPTEM: Capecitabine and Temozolomide

CCC: Cholangiozelluläres Karzinom, Gallengangskarzinom

cCR: Klinische Komplettremission

CEA: Karzinoembryonales Antigen

CF: Cisplatin und Fluoropyrimidin (5-FU)

ChT: Chemotherapie

CI: Confidence interval

Cis: Cisplatin

CPS: Combined positive score

CRC: Colorectal carcinoma, Kolonkarzinom

CRT: Chemoradiotherapie

CT: Computertomographie

ctDNApos: Positive circulating tumor DNA

D

DEB: Drug eluting beads

DFS: Disease-free survival, Krankheitsfreies Überleben

dMMR: Mismatch repair deficient

E

ECC: Epirubicin, Cisplatin und Capecitabine

ECC: Extrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom

ECF: Epirubicin, Cisplatin und Fluoropyrimidin (5-FU)

ECF/ECX: Epirubicin, Cisplatin, 5-FU oder Capecitabin

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EGFR: Epidermal growth factor receptor

EMA: European Medicines Agency

EMR: Endoskopische Mukosaresektion

EMVI: Extramurale vaskuläre Infiltration

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society

ERCP: Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie

ESC: Esophageal carcinoma, Ösophaguskarzinom

ESD: Endoskopische Submukosadissektion

ESMO: European Society for Medical Oncology

EUS gesteuerte FNB: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy, Endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie

EVE: Everolimus

F

FDA: Food and Drug Administration

FGFR: Fibroblast-growth-factor-receptor

FLO: 5-FU, Folsäure, Oxaliplatin

FLOT: 5-FU, Folsäure, Oxaliplatin, Docetaxel

FLR: Future liver remnant, zukünftiges Leber-Restvolumen

FOLFIRI: Leucovorin–5-FU–Irinotecan

FOLFIRINOX: 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin, Folsäure

FOLFOX: Oxaliplatin, Folsäure (Leucovorin), 5-FU

FS: Folsäure

FTR(D): Full-thickness resection (device)

FU: Fluoropyrimidin

G

G8: Geriatrisches Screening-Tool

gBRCA: Germline breast cancer gene, Mutationstest

GC: Gastric carcinoma, Magenkarzinom

Gem: Gemcitabin

GEP-NEN: gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien

GEP-NET: gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore

GICG: Gastrointestinal Cancer Guidelines

GIST: Gastrointestinale Stromatumoren

Gy: Gray – Dosisinheit

H

HCC: Hepatozelluläres Karzinom

HDR-Brachytherapie: „High dose rate“-Brachytherapie

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

HPF: High power field

HR: Hazard Ratio

I

i.v.: intravenös

ICC: Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom

IDH1: Isocitratdehydrogenase 1

IFN α : Interferon alpha

Ipi: Ipilimumab

IRI: Irinotecan

ITT-Population: Intention-to-treat-Population

K

KI: Konfidenzintervall

KI-67: Zellteilungsmarker

KIT: Stammzellfaktor-Rezeptor

KM: Kontrastmittel

KoGu: Kostengutsprache

KRAS-G12C-mut: Mutation des G-Proteins KRAS

KRAS: Kirsten rat sarcoma virus gene

L

LAE: Lymphadenektomie

LDR-Brachytherapie: „Low dose rate“-Brachytherapie

LK-Metastasen: Lymphknotenmetastasen

LR: Leberresektion

LTX: Lebertransplantation

LV: Leucovorin

M

MC: Magenkarzinom

mFOLFOX(-6): Lävulinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin

mOS: Median overall survival, medianes Gesamtüberleben

mPC: Metastatic pancreatic cancer

mPFS: Median progression-free survival

MRCP: Magnetresonanztomographie Cholangiopankreatikographie

MRF: mesorektale Faszie

MRT: Magnetresonanztomographie

MSI-H: Microsatellite instability-high, Hochgradige MSI

MSI-L: Microsatellite instability-low, Niedriggradige MSI

MSI: Mikrosatelliten-Instabilität

MSS: Mikrosatelliten-Stabilität

MWA: Mikrowellenablation

N

nab-Paclitaxel: Paclitaxel, das an Nanopartikel von Albumin gebunden ist

nal-IRI: Nanoliposomales pegyliertes Irinotecan

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NEC: neuroendokrines Karzinom

NET: Neuroendokriner Tumor

Nivo: Nivolumab

NTRK: Neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase

NYHA: New York Heart Association

O

OFF: Oxaliplatin, 5-FU, Folinsäure

OLT: Orthotope Lebertransplantation

ORR: Overall response rate, Gesamtansprechrage

OS: Overall survival, Gesamtüberleben

P

Pan-NET: Pancreatic neuroendocrine tumor

PBC: Platin-basierte Chemotherapie

PC: Pankreaskarzinom

PD-L1: Programmed death ligand 1

PD: Krankheitsprogression

PDGFRA: Platelet-derived growth factor receptor α

PEG: Percutaneous endoscopic gastrostomy

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PFS: Progression-free survival, Progressionsfreies Überleben

PRRT: Peptide receptor radionuclide therapy

PTC: Perkutane transhepatische Cholangiographie

R

RAS: Rat-sarcoma-Proto-Onkogen

RC: Rektumkarzinom

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Rektum-Ca: Rektumkarzinom

RFA: Radiofrequenzablation

RT: Radiotherapie

S

SBRT: Stereotactic body radiotherapy, stereotaktische Bestrahlung

SCPRT: Short-course preoperative radiotherapy

SI-NET: Neuroendocrine tumor of the small intestine

SIRT: Selektive interne Radiotherapie

SSA: Somatostatin Analog

SSTR: Somatostatin-Rezeptor

STZ: Streptozocin

SUN: Sunitinib

T

T1m: Mukosakarzinom

T1sm: Submukosakarzinom

TACE: Transarterielle Chemoembolisation

TAS-102: Trifluridine-tipiracil-102

TEM: Temozolomide

TME: Totale mesorektale Exzision

TNT: Totale neoadjuvante Therapie

TTP: Time to progression

U

UICC: Union for International Cancer Control

US: Ultraschall

V

VEGF: Vascular endothelial growth factor

W

W&W: Watch & wait

WHO 2: schlechter Allgemeinzustand nach Weltgesundheitsorganisation-Kriterium WHO/ECOG > 2

wt: Wild-type

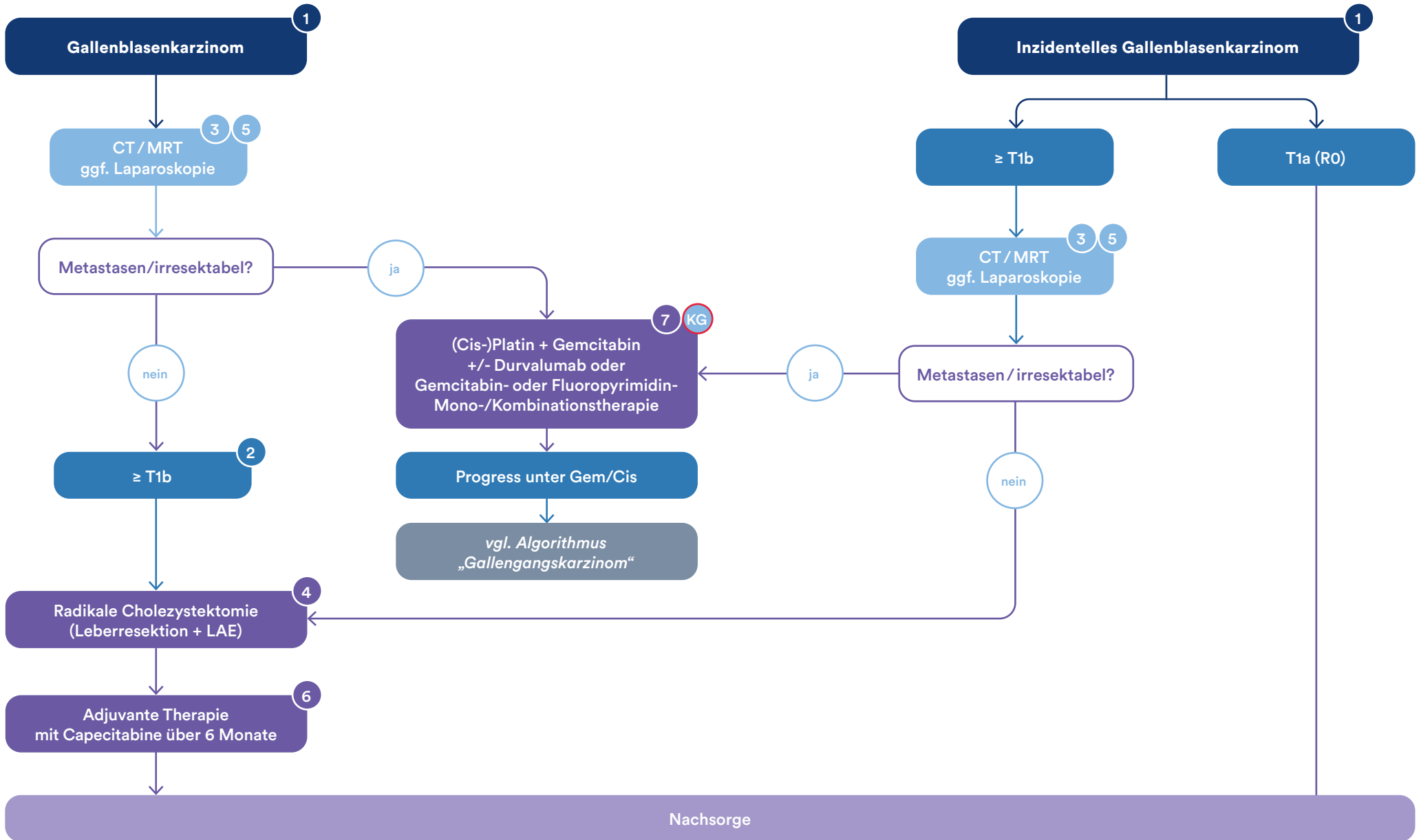




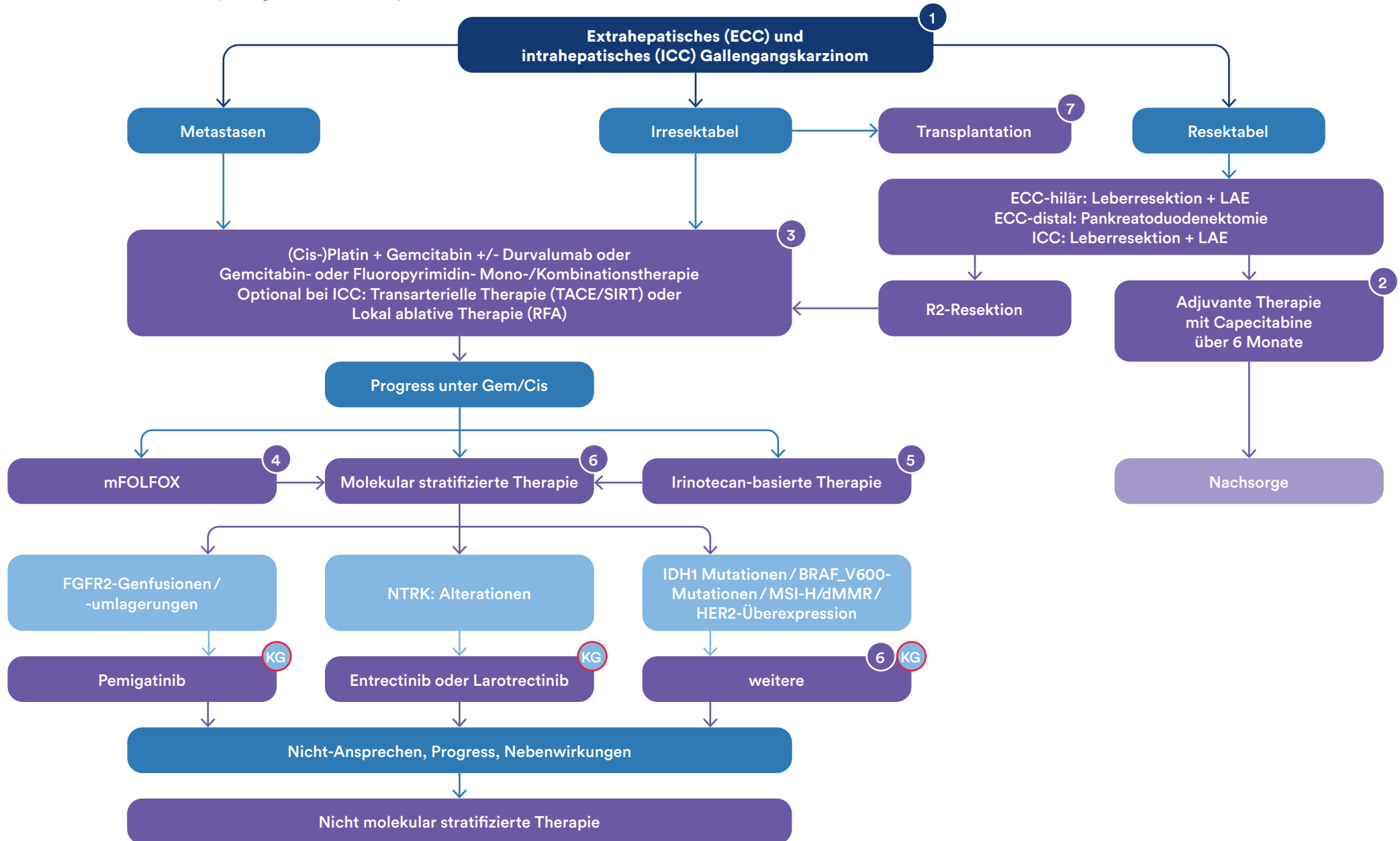
CCC

Gallenwegskarzinom – Gallenblasenkarzinom

Gallenwegskarzinom – Gallengangskarzinom



- 1 Ca. zwei Drittel aller Gallenwegskarzinome sind Karzinome der Gallenblase. Wiederum zwei Drittel aller Gallenblasenkarzinome sind postoperative, vom Pathologen diagnostizierte Zufallsbefunde (sog. inzidentelle oder okkulte Gallenblasenkarzinome). Die primäre OP-Indikation erfolgte hierbei aus benignen Gründen. Bei intraoperativ gestelltem Verdacht, soll die Fortsetzung der OP unter Berücksichtigung tumorchirurgischer Aspekte erfolgen.
 - 2 Gemäß NCCN-Guideline/ESMO-Leitlinie/S3-Leitlinie wird die radikale Cholezystektomie (Leberresektion + LAE) ab T1b und nicht erst ab T2 empfohlen.
 - 3 Die Laparoskopie ist in Hochrisikosituationen (gering differenzierte Karzinome, T3/4, positive Resektionsränder) empfohlen.
 - 4 Umfasst Leberresektion und Lymphadenektomie. Ein Zweiteingriff bei inzidentiellem Gallenblasenkarzinom verschlechtert die Prognose nicht. Eine Portmetastasierung entspricht einer beginnenden Peritonealkarzinomatose und somit muss diese nicht prophylaktisch exzidiert werden (keine Prognoseverbesserung).
 - 5 Bei Ikterus sollte MRCP/ERCP/PTC durchgeführt werden. Vor Beginn einer Chemotherapie soll eine biliäre Drainage bei Galleabflussstörung erfolgen.
 - 6 Adjuvante Therapie in Analogie zur BILCAP Studie (Lancet Oncol 2019, JCO 2022).
 - 7 Gemäss der ABC-02 Studie (Valle et al. NEJM 2010). Die zusätzliche Gabe von Durvalumab (TOPAZ-1-Studie) kann aufgrund des moderaten aber signifikanten OS-Benefit mit den Patienten besprochen werden (Kostengutsprache notwendig).
- N In Anlehnung an die ESMO Richtlinie: 3 monatliche klinische und Labor-Kontrollen (inkl CA 19-9 und CEA) in den ersten beiden Jahren – danach 6 monatlich bis 5 Jahre. CT Thorax-Abdomen 6-monatlich die ersten beiden Jahre, dann jährlich (bis 5 Jahre). Es gibt keine Evidenz, dass eine weniger strenge Nachsorge die Prognose verschlechtert. Nur fitte und Therapie-motivierte Patienten sollten in die Nachsorge aufgenommen werden.



1 Bei den Gallengangskarzinomen (Cholangiozelluläre Karzinome, CCC) unterscheidet man zwischen den Gallenwegskarzinomen (Gallenblasenkarzinome und Karzinome der extrahepatischen Gallenwege) und den Karzinomen der kleinen intrahepatischen Gallengänge. Letztere werden den malignen Lebertumoren zugeordnet.

(a) 30 % aller Gallengangstumore sind extrahepatische Gallengangskarzinome (ECC). Das Verteilungsmuster dieser 30 % teilt sich in ca. 8 % distale und 22 % hiläre Tumoren (sog. Klatskin-Karzinome). Die geläufigste Einteilung dieser hilären Tumoren ist die Bismuth-Corlette-Klassifikation. Die Einschätzung der Resektabilität lässt sich jedoch besser durch die Memorial-Sloan-Kettering-Klassifikation einschätzen, kurz MSK-Klassifikation (auch mod. Blumgart-Klassifikation) (Jarnagin et al., Ann Surg 2001), welche die Pfortaderbeteiligung zusätzlich mitberücksichtigt. Bezogen auf die Biopsie ist bei kurativ eingeschätzter Situation Vorsicht geboten. Für den seltenen Fall eines potenziellen hilären Transplantkandidaten (in ausgewählten lymphnodal-negativen Fällen nach neoadjuvanter Behandlung (technisch-/lokal irresektabel) ist eine transperitoneale PE obsolet und für resektable Patienten vor einer Exploration häufig nicht erforderlich.

(b) Die seltenste Entität aller biliären Karzinome ist das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (ICC) mit nur ca. 3 %. Prognostisch wichtig beim nicht-metastasierten ICC ist das Vorhandensein multipler Läsionen in der Leber, die vaskuläre Invasion und der Lymphknotenstatus. Die initiale chirurgische Exploration muss deshalb zunächst Multifokalität und Positivität der Lymphknoten klären, da dies relative Kontraindikationen für eine kurative Chirurgie sind, ebenso muss eine Metastasierung ausgeschlossen werden. Eine Biopsie ist zumeist präoperativ nicht erforderlich. Eine Laparoskopie kann in > 30 % eine Peritonealkarzinose und in > 60 % Lebermetastasen in einer initial potenziell kurativ einschätzen Situation aufdecken.

2 Adjuvante Therapie in Analogie zur BILCAP Studie (Primrose et al. Lancet Oncol 2019; Bridgewater et al. JCO 2022)

3 Gemäss der ABC-02 Studie (Valle et al. NEJM 2010). Die zusätzliche Gabe von Durvalumab (TOPAZ-1-Studie) kann aufgrund des moderaten aber signifikanten OS-Benefit mit den Patienten besprochen werden (Kostengutsprache notwendig).

4 Gemäss ABC-06 Studie.

5 Die GB-Select-Studie, die auf dem ESMO-GI-Kongress 2020 gezeigt wurde, verglich das aus Capecitabin und Irinotecan bestehende CAPIRI-Regime mit Irinotecan (CAPIRI vs. IRI alone) im randomisierten

Phase-II-Design bei Gallenblasenkarzinomen (BTC) in der Secondline. Die Studie konnte zeigen, dass Irinotecan effektiv ist. Die schlussendliche Phase 3 Studie war negativ. Irinotecan bleibt eine Option aber nicht in Form von Nal-Iri (siehe NALIRICC und NIFTY Studie).

6 FGFR2-Genfusionen und -Umlagerungen

Ca. 15 % der intrahepatischen biliären Karzinome weisen Alterationen im Fibroblast-growth-factor-receptor (FGFR)-Signalweg auf. Basierend auf der FIGHT-202-Studie zeigte sich die Wirksamkeit von FGFR-Inhibitoren bisher vor allem bei FGFR2-Fusionen/-Translokationen. In der FIGHT-202-Studie konnte für Patienten mit FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements, nach mindestens einer Vortherapie, eine objektive Ansprechrate von 35,5 % gezeigt werden, was zur Zulassung u.a. auch der EMA von Pemigatinib führte. Selektive FGFR-Inhibitoren wie Infigratinib (BGJ398) und Pemigatinib (INCB054828) zeigten bei vorbehandelten Patienten mit Translokationen von FGFR2 Ansprechraten bis zu 40 % und eine Krankheitsstabilisierung (disease control rate) bei 83 % der Patienten.

NTRK-Alterationen

Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3) sind als sehr seltene Subgruppe bei einer Vielzahl von malignen Tumoren identifiziert worden, so auch bei biliären Karzinomen, vor allem intrahepatischen Gallengangskarzinomen. In den Zulassungsstudien für Larotrectinib und auch für Entrectinib wurden vereinzelt auch Patienten mit biliärer Entität erfolgreich therapiert.

IDH1-Mutationen

Mutationen von IDH1 liegen bei ca 15 % aller intrahepatischen biliären Karzinome vor. In der ClarIDHy-Studie, einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie, konnte für den selektiven oralen IDH1-Inhibitor Ivosidenib (AG-120) eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (HR=0,37; Median 6,9 vs. 2,7 Monate). Das Gesamtüberleben (OS) wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR=0,69; Median 10,9 vs. 9,8 Monate; p=0,06). Bei der Bewertung der Gesamtüberlebenszeit ist die Cross-over-Rate von 58 % zu berücksichtigen. Ivosidenib, das u.a. auch zur Behandlung von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) zum Einsatz kommt, wenn eine entsprechende IDH1-Mutation vorliegt. Zwischenzeitlich liegt für das CCC eine EMA-Zulassung (aber keine Swissmedic-Zulassung) vor (Stand Mai 2023).

BRAF-V600-Mutationen

Bei BRAF-V600E-mutierten biliären Karzinomen (ca. 5-7 % gemäß der ROAR-Studie, insbesondere intrahepatische biliäre Karzinome) konnte für die Kombination aus MEK- und BRAF-Inhibition (Tremetinib und Dabrafenib) eine klinisch relevante Effektivität mit einer Gesamtansprechrate (ORR) von 51 % und einem medianen progres-

sionsfreien Überleben (mPFS) von 9 Monaten und einem medianen OS (mOS) von 14 Monaten gezeigt werden. Es gibt bis dato keine Daten aus randomisierten Studien hierzu und keine Zulassung.

HER2/neu-Überexpression

10-27 % der extrahepatischen Gallengangs- und vor allem aber der Gallenblasenkarzinome zeigen eine Überexpression von HER2/neu, so dass hier eine HER2-Blockade als potenziell effektiver Therapieansatz in aktuellen Studienkonzepten untersucht wird, erste vielversprechende Daten aus retrospektiven und prospektiven Untersuchungen liegen bereits vor. Mögliche Kombinationstherapie mit Trastuzumab/Pertuzumab entsprechend der Daten aus der MyPathway-Studie (Javle et al., Lancet Oncol 2021).

Weitere Optionen für die Zukunft: Tucatinib and trastuzumab (ASCO 2023, Abstract #4007) und Zanidatamab (ASCO 2023, Abstract #4008).

Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H/dMMR)

In Analogie zu anderen gastrointestinalen Tumoren sprechen Patienten mit dem Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität (mismatch-repair deficiency) bei Progress unter Chemotherapie sehr gut auf eine Inhibition von PD-L1 mit Pembrolizumab an, allerdings liegt diese nur bei ca. 1 % der biliären Karzinome vor.

Immuntherapie

Darüber hinaus liegen Kongressbeiträge einarmiger prospektiver Kohorten für den Biomarker-unabhängigen Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren vor, die eine moderate Effektivität der Immuntherapie beim fortgeschrittenen biliären Karzinom zeigen.

- Nivolumab (n=34, ≥ 2 Vortherapien bei 41 %): ORR 17 % (5/29) und SD 38 % (11/29), mPFS 3,5 Monate, mOS nicht erreicht
- Pembrolizumab (n=104, ≥ 2 Vortherapien bei 52 %): ORR 5,8 %, SD 16 %, mPFS 2,0 Monate, mOS 9,1 Monate
- Pembrolizumab (n=24, PD-L1-positiv, ≥ 1 Vortherapie, 38 % ≥ 3 Vortherapien): ORR 17 %

7 Hiläres CCC - Intensivierte Therapie mit neoadjuvanter Chemoradiotherapie / Brachytherapie - Mayo-Protokoll - Evaluation Transplantation

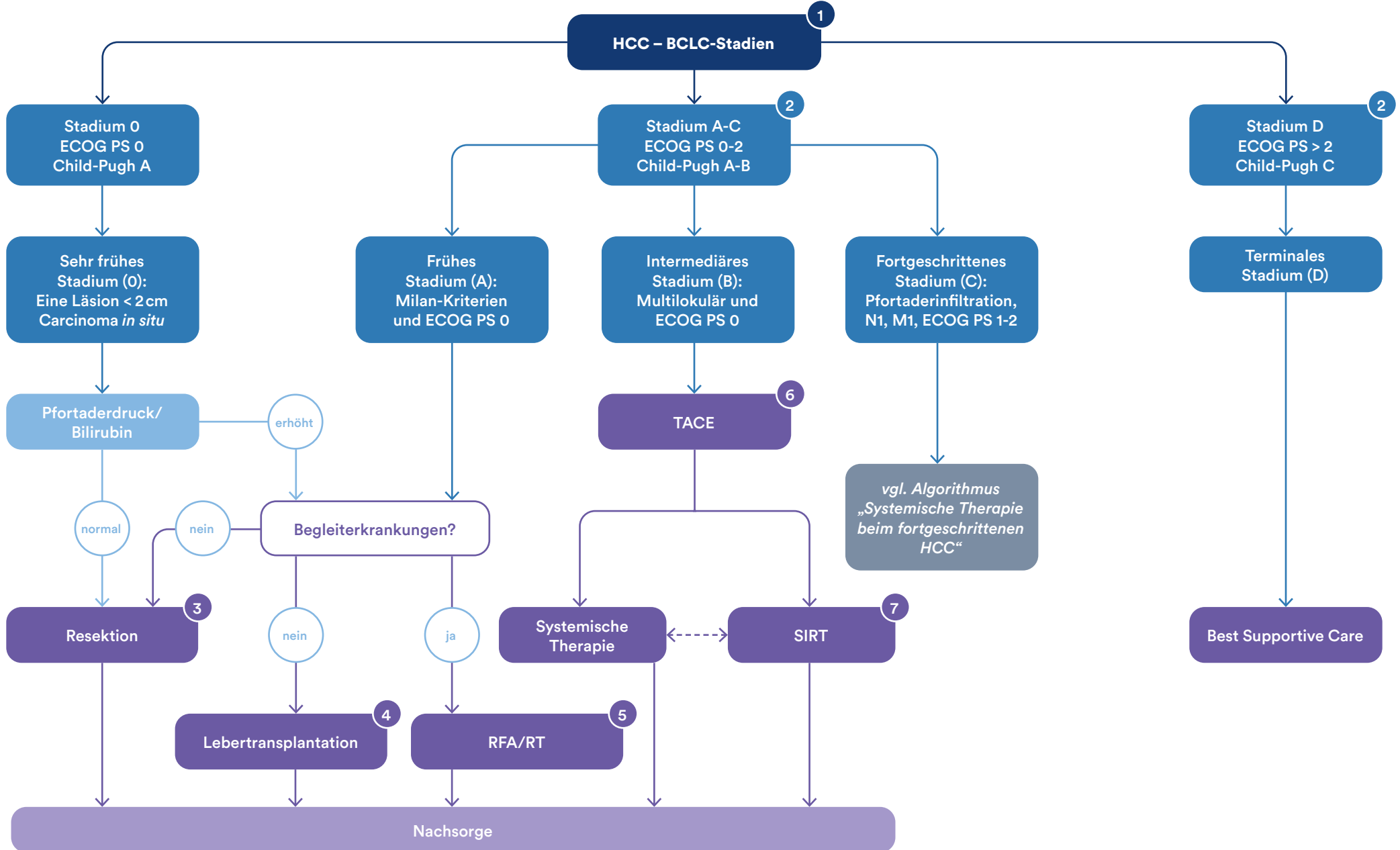
N In Anlehnung an die ESMO Richtlinie: 3 monatliche klinische und Labor-Kontrollen (inkl. CA 19-9 und CEA) in den ersten beiden Jahren. - danach 6 monatlich bis 5 Jahre. CT Thorax-Abdomen 6-monatlich die ersten beiden Jahre, dann jährlich (bis 5 Jahre). Es gibt keine Evidenz, dass eine weniger strenge Nachsorge die Prognose verschlechtert. Nur fitte und Therapie-motivierte Patienten sollten in die Nachsorge aufgenommen werden.



HCC

Hepatozelluläres Karzinom: BCLC-Staging-System

Systemische Therapie für das fortgeschrittene HCC



1 Nicht-invasive Diagnostik nur bei zirrhotischer Leber möglich; ab einer Grösse von 1 cm bei eindeutigen radiologischen Befunden ausreichend. Ansonsten sollten zwei Bildgebung en (z.B. CT und MRT oder US) zur Anwendung kommen. Der Stellenwert vom PET/CT ist unklar.

2 Child-Pugh-Klassifikation

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Quick oder INR Quick (%) INR	> 70 < 1,7	40 - 70 1,7 - 2,3	< 40 > 2,3
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubin (außer bei primär- biliärer Zirrhose) (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Aszites im Ultraschall	Nicht oder nur gering vorhanden	Mäßig, gut thera- pierbar	Massiv, therapierefraktär
Enzephalopathie Grad	0	I-II	III-IV

5-6 Punkte: Gute Leberfunktion (Child A)
7-9 Punkte: Mäßige Leberfunktion (Child B)
10-15 Punkte: Geringe Leberfunktion (Child C)

3 Für eine Resektion sollten nur Patienten mit einem singulären Herd unter 2 cm und einer Child-Pugh-A-Leberzirrhose ausgewählt werden, bei denen zusätzlich noch normales Bilirubin und ein normaler Pfortaderdruck vorliegen (very early stage/BCLC-Stadium 0). Eine erweiterte Indikationsstellung für Patienten mit ≤ 3 Knoten und einem Durchmesser ≤ 3 cm oder Patienten mit milder portaler Hypertension, die keine Lebertransplantation erhalten können, sollten in prospektiven Studien mit lokal ablativen Verfahren verglichen werden. Einzellumore bei Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion sind die Hauptindikation, wenn eine R0-Resektion machbar scheint und kein postoperatives Leberversagen aufgrund unzureichender Leberreserve droht. Entscheidend sind die beiden Faktoren Leberfunktion und das zukünftige Leber-Restvolumen (future liver remnant, FLR). Child-Pugh-A-Patienten ohne signifikante portale Hypertension gelten als gute Kandidaten für minor/major LRs. Child-Pugh-C-Patienten hingegen sind für eine LR nicht geeignet. Meta-Analysen zeigen jedoch, dass portale Hypertension oder Child-Pugh-B-Status möglicherweise keine absolute Kontraindikation für eine LR darstellen, v.a. vor dem Hintergrund des Mangels an Spenderorganen. Es gibt gegenwärtig keine high-level Evidenz, die eine Resektion bei zirrhotischen HCC-Patienten mit fortgeschrittener Tumorlast und makrovaskulärer Invasion empfehlen. Es ist jedoch zu bedenken, dass eine zirrhotische Leber eine Präkanzerose darstellt und dementsprechend nach LR bei 50%-70% ein Tumorrezidiv auftritt, sowohl als intrahepatische Metastasen oder ein *de novo* HCC in der verbleibenden

Leberzirrhose. Gründe können initial vorhandene Mikrometastasen oder vaskuläre Invasion aus dem Primärtumor sein, was eine nicht geklärte Diskussion über das Ausmaß der chirurgischen Resektion – anatomische Resektion versus nicht-anatomische Wedge-Resektion – stellt.

4 Eine Lebertransplantation bietet die Möglichkeit, sowohl den Tumor als auch die Zirrhose zu behandeln. Die Milan-Kriterien (eine Läsion < 5 cm; alternativ bis zu 3 Läsionen, jeweils < 3 cm; keine extrahepatischen Manifestationen; keine Anzeichen einer makrovaskulären Invasion) sind derzeit der Benchmark für Patienten mit HCC für OLT. Es existieren mehrere liberalere Vorschläge, wie die Up-to-seven-Kriterien, erweiterte Toronto-Kriterien oder Kriterien der University of California San Francisco (UCSF), jedoch sind nur die UCSF-Kriterien (ein Tumor 6,5 cm, höchstens 3 Knoten, die größten mit 4,5 cm, und der gesamte Tumordurchmesser bei 8 cm) prospektiv validiert und zeigen ähnliche Ergebnisse wie die Milan-Kriterien und stellen somit eine moderate Erweiterung der Milan-Kriterien. Beispielsweise beziehen die Up-to-seven-Kriterien weder die Leberfunktion, den Performance-Status noch AFP i.S. mit ein und stellen nur eine sinnvolle Ergänzung der Milan-Kriterien zur besseren Vorhersage für die Langzeitprognose nach LTX dar. Gleichzeitig erfolgt eine Graduierung der Zirrhose nach dem MELD-Score, HCC-Patienten erhalten einen zusätzlichen Basiswert, den sog. exceptional MELD-Score. Wenn eine längere Wartezeit (> (3) 6 Monate) erwartet wird, kann den Patienten eine Resektion, lokale Ablation oder transarterielle Chemoembolisierung (TACE) angeboten werden, um das Risiko einer Tumorprogression zu minimieren (sog. „Bridging“ oder „Bridge to transplant“). Es kommen vorwiegend RFA oder TACE zum Einsatz oder die Kombination aus beiden, wobei dann erst TACE zwecks Reduzierung der Blutversorgung verwendet wird, gefolgt von RFA. Während des Bridgings soll sich der Patient monatlich in der LTX-Ambulanz vorstellen, eine Bildgebung soll alle 3 Monate erfolgen.

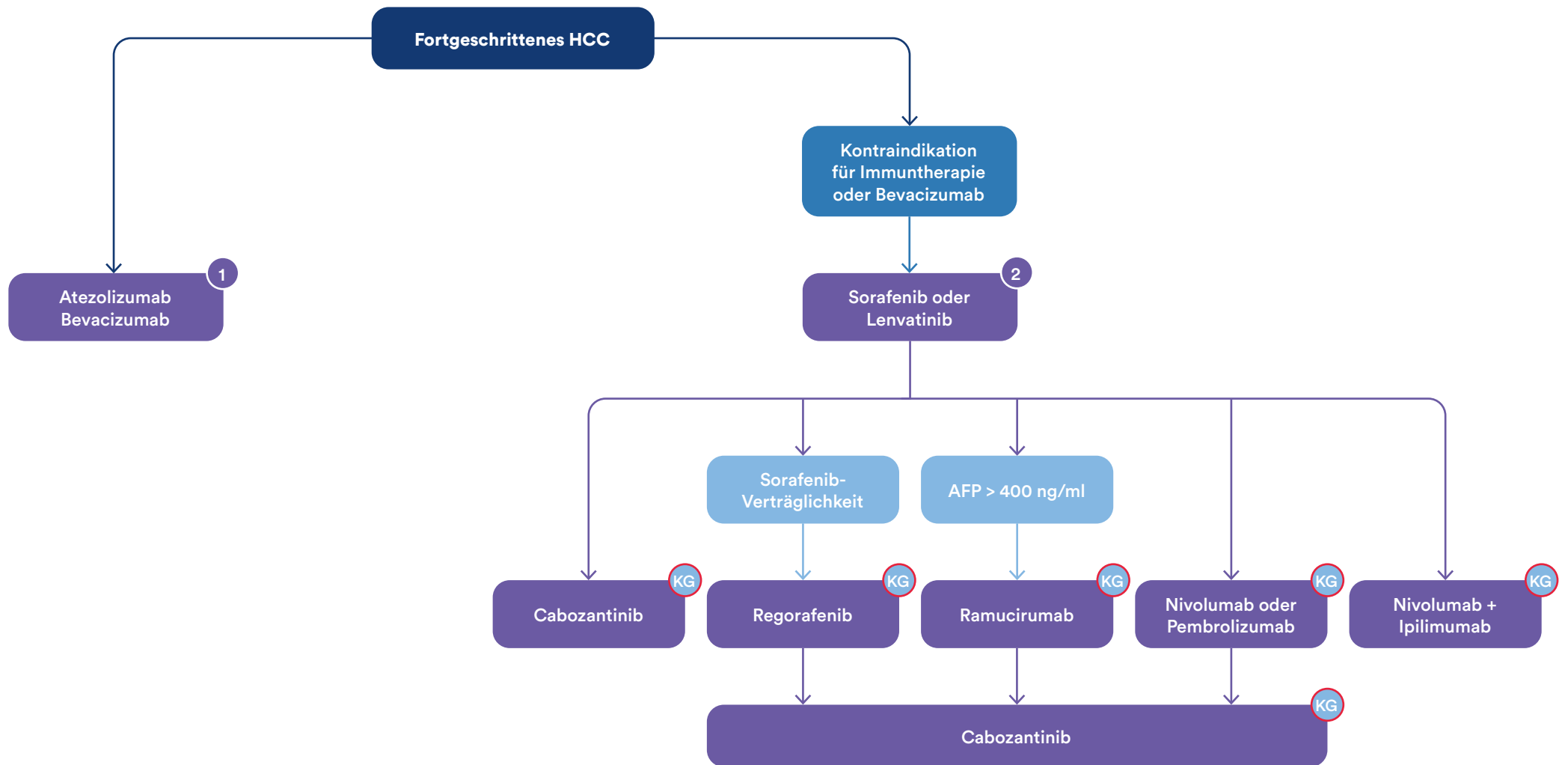
5 Eine Thermoablation durch RFA oder MWA kann bei sehr frühen Krankheitsstadien (BCLC 0/very early stage-Tumore < 2 cm) als Primärtherapie empfohlen werden. Bei Patienten mit early stage HCC (bis zu 3 Läsionen bis 3 cm) wurde die RFA als alternative Therapieoption mit vergleichbarem Gesamtüberleben unabhängig von der Leberfunktion in RCTs und Meta-Analysen als machbare Option evaluiert. Eine hochkonformale high dose rate (HDR) und stereotaktische Radiotherapie (SBRT) können als Alternative in Betracht gezogen werden. Hochkonformale Bestrahlung hypofraktioniert oder als Single-Fraction-Dose-Regime (HDR-Brachytherapie) können hier als Alternativen zur thermischen Ablation dienen.

6 Verschiedene Möglichkeiten der Embolisation sind beschrieben. Ein klarer Vergleich dieser Verfahren ist bislang nicht erfolgt. Die vergleichende Analyse der einzelnen Verfahren ist zudem wegen der häufigen

Unterschiede in der Durchführung schlecht möglich. Als Embolisat wird häufig Gelatine verwendet, alternativ sind auch Stärkemikrosphären möglich. Hauptkontraindikationen sind Pfortaderthrombose, portosystemische Anastomosen und hepato-fugaler Blutfluss. In Meta-Analysen ist belegt, dass die TACE gegenüber Best Supportive Care einen Überlebensvorteil bringt. Dabei hängt der Überlebensvorteil v.a. von Tumorlast, Leberfunktion und dem Allgemeinzustand des Patienten ab. Nach Empfehlungen der EASL-EORTC sollte die TACE höchstens 3-4x jährlich bei Patienten bei Child A/B7 durchgeführt werden. Die optimale Dauer und Häufigkeit der TACE-Behandlung ist aber noch nicht definiert. TACE ist der derzeitige Behandlungsstandard für intermediate-stage HCC, aber es müssen in Zukunft (Studien) der Zeitpunkt für den Wechsel zu systemischen Therapien besser festgelegt werden, bevor die Leberleistung zu stark kompromittiert ist. Interessant ist auch zu wissen, dass die führende Phase-III-Studie, die den Behandlungsstandard TACE etabliert hat (Llovet et al., 2002) im Standardarm (BSC) alleine eine mOS von 17,9 (BSC) vs. 28,7 Monate (TACE) gezeigt hat, die TACE aber in real-life-Daten ein mOS von 19,4 Monaten zeigt (Lencioni et al., 2016). Die TACE mit drug-eluting beads (DEB) war in einer randomisierten Phase-II-Studie hinsichtlich Leber- und systemischer Toxizität überlegen. Es zeigte sich darüber hinaus ein Trend zu einer verbesserten Anti-Tumorwirkung (Lammer et al., 2010). Die SIRT zeigt einen minimal emboligenen Effekt von 90Y-Mikrosphären und kann daher bei Patienten mit Pfortaderthrombose sicher angewendet werden (Kulik et al., 2008).

7 SIRT wird nicht als Firstline-Therapie für HCC im intermediate und fortgeschrittenen Stadium empfohlen. In zwei randomisierten Phase-III-Studien wurden Patienten ohne extrahepatische Metastasierung und mit erhaltener Leberfunktion zu Sorafenib vs. SIRT untersucht. Die SARAH-Studie in Frankreich und die SIRveNIB-Studie in Asien waren negativ. Auch die Per-Protokoll-Subgruppenanalysen des palliativen Arms der SORAMIC-Phase-II-Studie analysierte, ob Sorafenib +/- SIRT bei fortgeschrittenen HCC ohne Metastasen das Gesamtüberleben verbessert. Es konnte kein Benefit für die SIRT gezeigt werden. Unter besonderen Umständen für Patienten mit auf die Leber beschränktem Tumor und erhaltener Leberfunktion, bei denen weder TACE noch eine systemische Therapie möglich ist, kann SIRT in Betracht gezogen werden. Ähnlich kann SIRT statt TACE für die Behandlung kleiner Tumoren bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten in Erwägung gezogen werden, da in den Phase-III-Studien die SIRT mit höheren Remissionen und verzögerten Tumorprogressionen in der Leber im Vergleich zu Sorafenib verbunden war.

N In Analogie zur ESMO-Richtlinie: Nach radikaler Resektion/TACE/RFA/RT: CT mit i.v. KM oder MRI alle 3 Monate in den ersten beiden Jahren - danach 6-monatlich bis 5 Jahre. Die adjuvante Therapie mit Atezoliumab/Bevacizumab in der Hochrisiko-Situation (Imbrave 050) braucht ein längeres Follow-up und stellt noch kein Therapiestandard dar.



1 Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben. Datengrundlage stellt die IMBrave150-Studie dar. Alternativ bei Kontraindikation für Atezolizumab/Bevacizumab und Lenvatinib ist Tremelimumab/Durvalumab (Himalaya-Studie) möglich.

2 Sorafenib bleibt eine gute Erst-Linien-Option vorallem wenn eine Kontraindikation für den Einsatz von Lenvatinib besteht. Für Child-Pugh B ohne Dekompensation gibt es keine Behandlungsempfehlung. Kohortenstudien zeigen aber, dass Patienten von Sorafenib profitieren können (Kim et al. 2011, Hollebecque et al., 2011)

Lenvatinib (REFLECT-Studie) zeigte im Vergleich zu Sorafenib bezügl. der Wirksamkeit eine Nichtunterlegenheit und kann bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC in Betracht gezogen werden, ohne Hauptportalveneninvasion und mit ECOG PS 0-1 als systemische Erstbehandlung.

Gemäss Spezialitätenliste müssen folgende Parameter für den Einsatz von Lenvatinib erfüllt sein:

- weniger als 50% der Leber sind vom Karzinom befallen
- es liegt keine Tumorinvasion in den Gallengang oder den Hauptportalvenenarm der Pfortader vor
- ECOG Status 0-1
- Child-Pugh A
- BCLC-Stadium B, wenn eine TACE (transarterielle Chemoembolisation) nicht infrage kommt oder BCLC-Stadium C



CRC

Kolonkarzinom – Stadium II mit Risikofaktoren

Kolonkarzinom – Stadium III

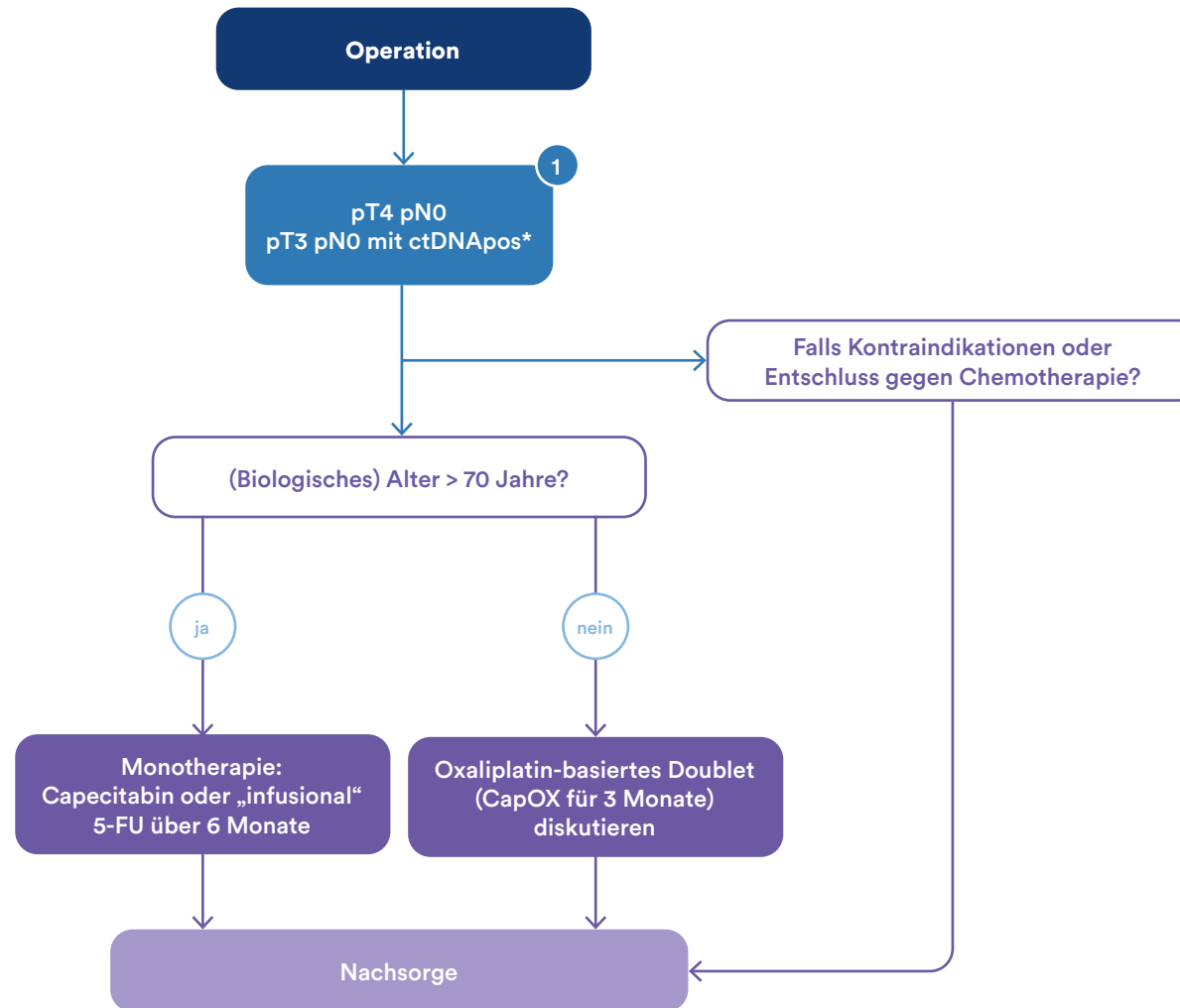
Kolonkarzinom – Stadium IV – nicht resektabel

Kolonkarzinom – Stadium IV – Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie

Kolonkarzinom – Stadium IV – Zweitlinientherapie

Kolonkarzinom – Stadium IV – ab Drittlinientherapie

Kolonkarzinom – Frühe maligne Läsionen



* ctDNA-Testung wird voraussichtlich erst im Jahr 2024 kommerziell verfügbar sein.

1 Risikofaktoren gem. ESMO-Richtlinie:

Hauptfaktoren:

- weniger als 12 untersuchte Lymphknoten
- pT4

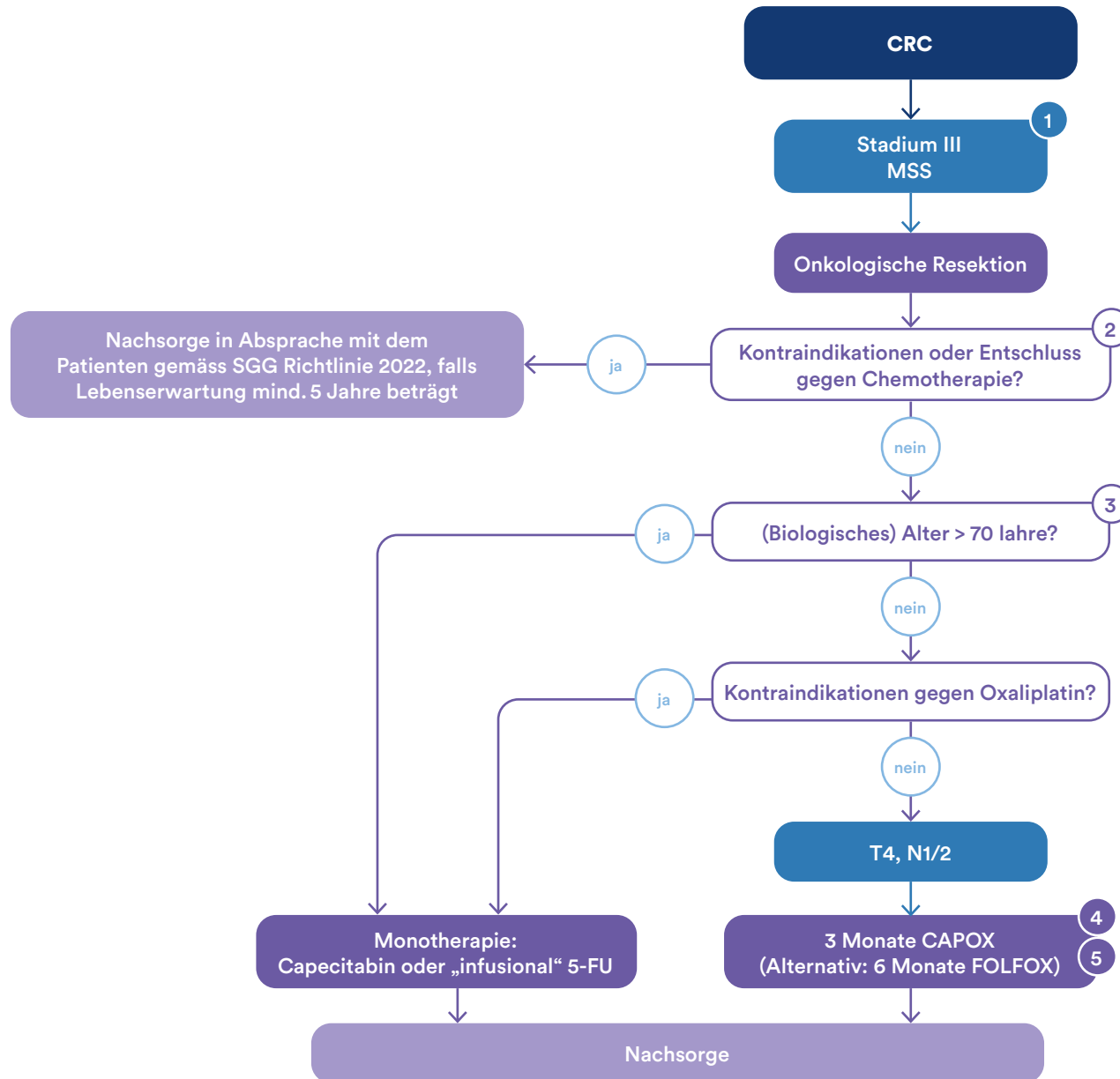
Nebenfaktoren:

- G3
- Perineuralscheideninfiltration
- lymphovaskuläre Infiltration
- vaskuläre Infiltration
- erhöhtes präoperatives CEA
- obstruktiver Tumor

N SGG: Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie und Therapie des kolorektalen Karzinoms.

(https://sggssg.ch/fileadmin/user_upload/Empfehlungen/smf_09114_de.pdf)

Die Nachsorge beinhaltet: Klinische Untersuchung, CEA, Koloskopie, CT, und MRT beim Rektumkarzinom, alle 3-6-12 Monate entsprechend des Initialstadiums und damit des Risikos.



- 1 Beim CRC Stadium III (präoperative Einschätzung) kann bei MSI-H in ausgewählten Fällen insbesondere wenn in der Bildgebung ein nodaler Befall vermutet wird, eine alleinige Immuntherapie mit Ipi/Nivo über 6 Wochen erfolgen basierend auf der NICHE Studie.
- 2 Kontraindikationen gegen die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom sind:
 - Allgemeinzustand schlechter als WHO 2
 - Unkontrollierte Infektion
 - Leberzirrhose Child B und C
 - Schwere koronare Herzkrankung, Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)
 - (Prä-)terminale Niereninsuffizienz
 - Eingeschränkte Knochenmarkfunktion
 - Andere die Lebenserwartung bestimmende Komorbiditäten
 - Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen.
- 3 Für Patienten mit einem (biologischen) Alter über 70 Jahre sollte die Indikation für eine Oxaliplatin-basierte Therapie nach Maßgabe der S3-Leitlinie zurückhaltend gestellt werden (vgl. Modifikation der S3-Leitlinie von 2009). Eine Subgruppenanalyse der über 70-Jährigen aus der MOSAIC-Studie (Stadium II und III) (Tournigand et al., 2012) zeigte, dass FOLFOX4 das krankheitsfreie Überleben (DFS) gegenüber 5-FU/FA nicht verbesserte (HR=0,93; 95 % KI 0,64-1,35; p=0,71). Das 5-Jahres-DFS bei den Älteren lag bei 69,1 % in der FOLFOX-Gruppe und bei 65,8 % in der 5-FU/FA-Gruppe. Was das 6-Jahres-Überleben angeht, so finden sich gleiche Befunde. Bei über 70-Jährigen verbesserte FOLFOX4 nicht das Überleben im Vergleich zu 5-FU/FA alleine (HR=1,10; 95 % KI 0,73-1,65; p=0,661). Die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit in dieser Altersgruppe lag bei 75,8 % im FOLFOX4-Arm und bei 76,1 % im 5-FU/FA-Arm. Interessant war des Weiteren: (i) Das Überleben im FOLFOX4-Arm bei Älteren nach dem Eintreten eines Rezidivs war signifikant kürzer als im 5-FU/FA-Arm (3,6 Monate vs. 13,7 Monate; HR=1,52; p=0,033); (ii) ältere Patienten aus dem 5-FU/FA-Arm erhielten eine bessere Therapie im Falle eines Rezidivs als Patienten aus dem FOLFOX4-Arm (mehr Oxaliplatin/Irinotecan und öfter Chirurgie von Metastasen); (iii) im FOLFOX4-Arm traten im Verlauf numerisch häufiger Zweitkarzinome auf (11 % vs. 4 %, n. s.). Die Analyse der ACCENT-Datenbank – erstmals präsentiert 2009 und publiziert schließlich 2013 (McCleary et al., 2009) – hat große Zweifel am Nutzen einer Oxaliplatin-haltigen Therapie bei Patienten jenseits der 70 Jahre aufgeworfen. Betrachtet man die Analyse der Studiendaten aus der NSABP-C-06-Studie (Bolus 5-FU/FA vs. FLOX), so findet sich sogar ein Überlebensnachteil im Oxaliplatin-Arm für die über 70-Jährigen (Yothers et al., 2011), mit einem allerdings toxischen Bolus 5-FU/Oxaliplatin-Schema, welches in Europa nicht gebräuchlich ist. Der MOSAIC-Studie und der NSABP-C-06-Studie stehen die Daten der älteren Patienten aus der XELOXA-Studie entgegen, in der Ältere zwar keinen signifikanten aber zumindest einen klaren numerischen Benefit von 6 % im DFS durch CapOX (=XELOX) im Vergleich mit Bolus 5-FU/FA hatten (Haller et al., 2010). Dieser Effekt war auch in der Langzeitanalyse noch vorhanden (Schmoll et al., 2015): Die Hazard Ratios für DFS und Gesamtüberleben waren für mindestens 70-Jährige versus unter 70-Jährige wie folgt: DFS HR=0,86 versus

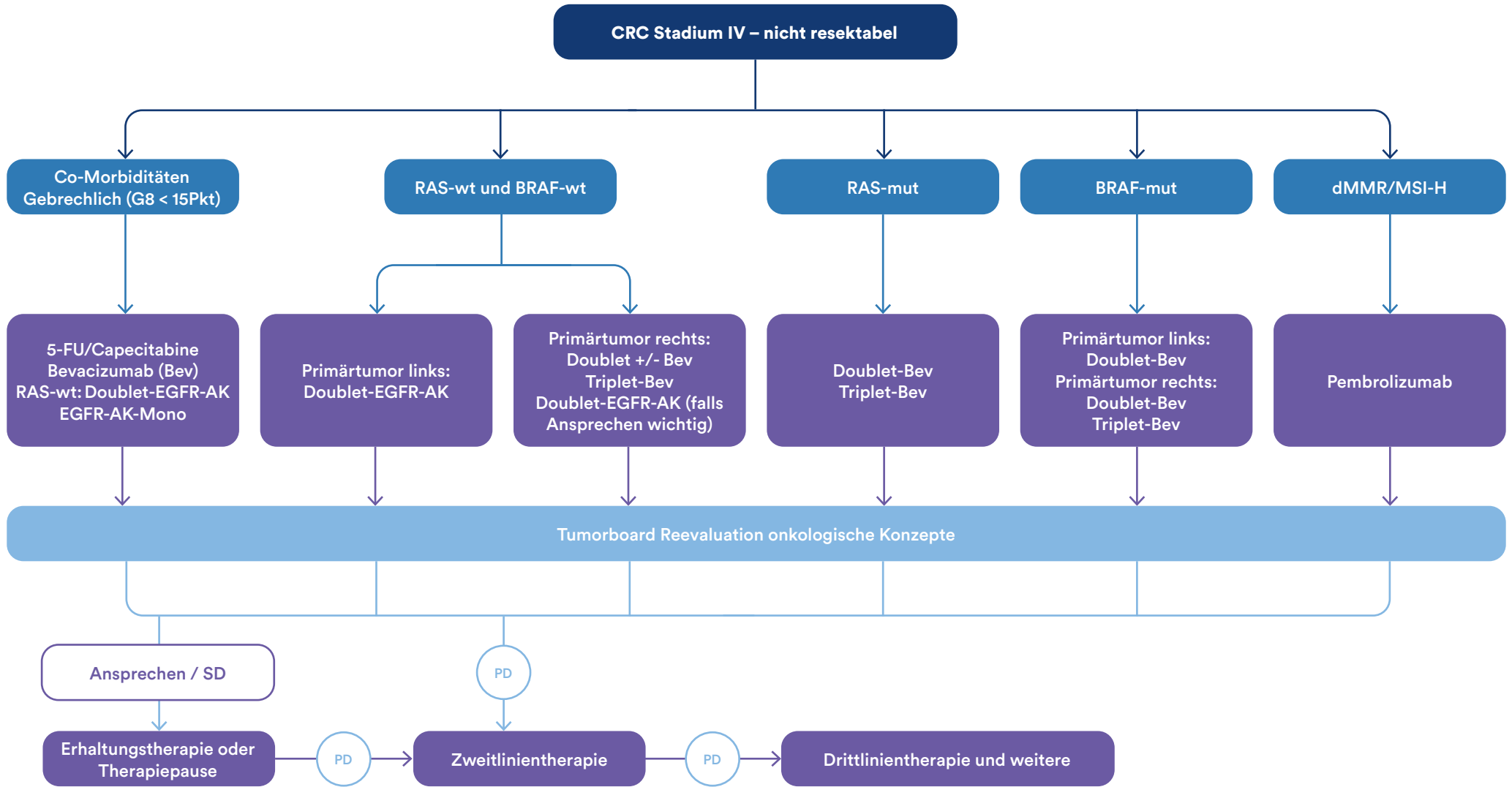
HR=0,80 und Gesamtüberleben HR=0,91 versus HR=0,82. Eine aus 4 großen Studien gepoolte Analyse (AVANT, NSABP C-08, XELOXA, X-ACT) fand ebenfalls, dass bei Patienten jenseits der 70 Jahre der Oxaliplatin-Benefit signifikant erhalten blieb, wenngleich in etwas schwächerer Ausprägung als bei den Jüngeren (DFS: HR=0,77 vs. 0,68; OS: HR=0,78 vs. 0,62) (Haller et al., 2012). Diese Analyse mischt jedoch Studienpopulationen mit ganz unterschiedlicher Fragestellung und inkludiert z.B. Arme aus Studien, in denen kein Oxaliplatin zum Einsatz kam (X-ACT), während andere Studien, die sich dezidiert der Frage nach dem Stellenwert von Oxaliplatin widmeten (etwa NSABP C-07), keinen Eingang in die Analyse finden. Insofern sollten diese Ergebnisse mit großer Zurückhaltung interpretiert werden. Die Frage, ob Oxaliplatin bei älteren Patienten eingesetzt werden sollte, muss daher weiterhin auf einer individuellen Basis entschieden werden und sollte im Zweifelsfall ein geriatrisches Assessment beinhalten.

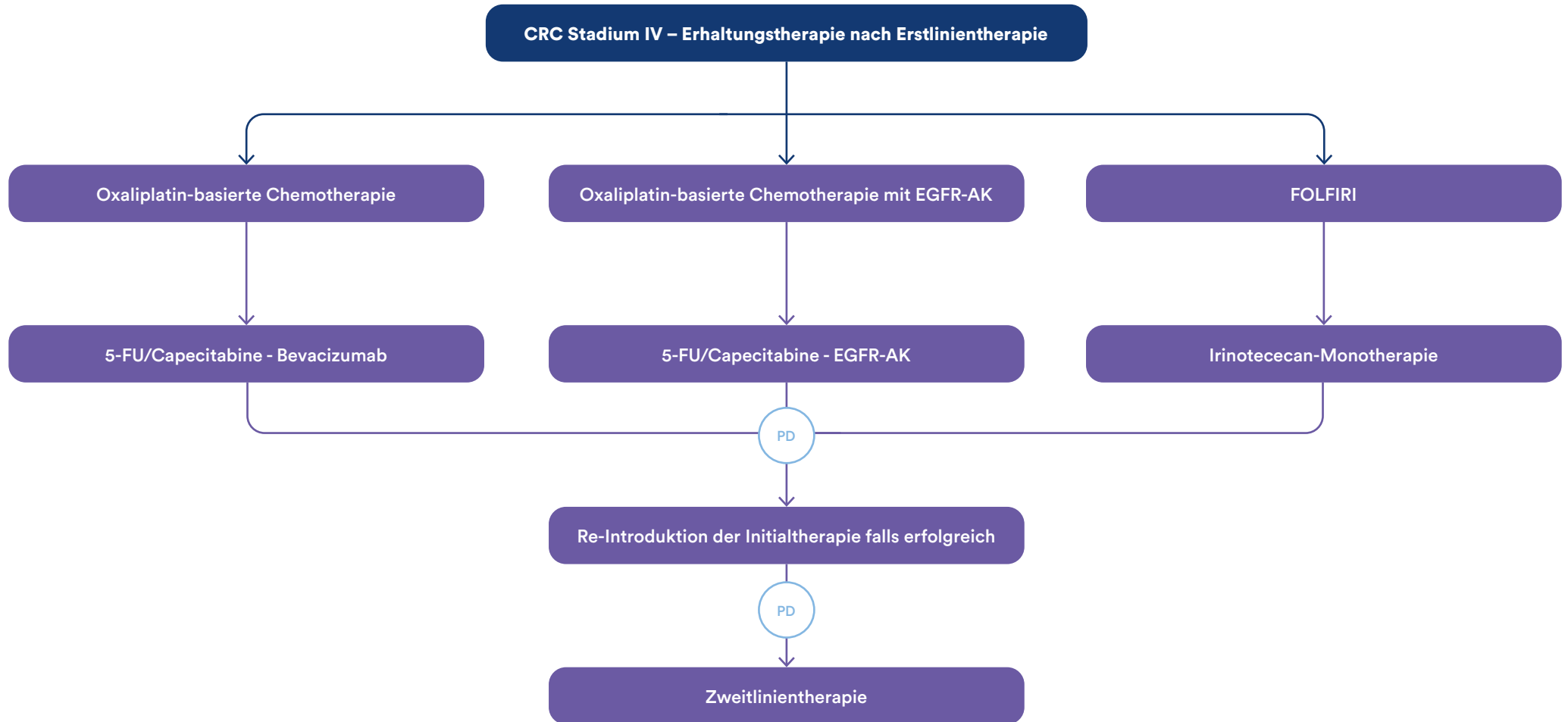
- 4 Eingesetzt werden können Kombinationen aus infusionellem 5-FU und Oxaliplatin (z.B. FOLFOX4 oder modifiziertes FOLFOX6 mit Oxaliplatin 85 mg/m²; die Autoren präferieren Schemata mit 5-FU in 46-h-Pumpen statt zweier Pumpen wie im FOLFOX4-Schema) oder Kombinationen aus Capecitabin und Oxaliplatin (CapOX-Regime, d.h. Capecitabin 2.000 mg/m² d1-14 und Oxaliplatin 130 mg/m² d1; qd22).
CapOX oder FOLFOX adjuvant?
Capecitabin adjuvant +/- Oxaliplatin versus 5-FU/FA +/- Oxaliplatin waren in klinischen Studien – so der Stand bis 2015 – nicht direkt verglichen worden. In einer in 2014 publizierten Meta-Analyse (Schmoll et al., 2014) war die Effektivität und Sicherheit dieser Therapien mittels individueller Patientendaten aus 4 randomisierten Studien indirekt verglichen worden. Darüber hinaus wurde das Überleben nach einem Rezidiv untersucht, von dem – unter anderem aus Daten der MOSAIC-Studie – angenommen wurde, es sei schlechter für Patienten, die Oxaliplatin adjuvant erhalten hatten. In diese Analyse wurden Patienten mit Stadium-III-Kolonkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 und 1 aus 4 randomisierten Studien aufgenommen (NSABP C-08, XELOXA, X-ACT und AVANT). Insgesamt standen 8.734 Patienten für die Analyse zur Verfügung. Die in der Analyse untersuchten Behandlungsschemata waren CapOX, 5-FU/FA, FOLFOX-4 und modifiziertes FOLFOX-6. Der primäre Endpunkt war das DFS in allen Studien, die Eingang in die Analyse fanden. In der vorliegenden Analyse wurden neben dem DFS auch das rückfallfreie (relapse-free) und das Gesamtüberleben untersucht und ein Vergleich der Patientengruppen durchgeführt, die Capecitabin +/- Oxaliplatin bzw. 5-FU/FA +/- Oxaliplatin erhalten hatten. Das „post-relapse“ Überleben wurde zwischen der CapOX/FOLFOX-Gruppe und der mit 5-Fluoropyrimidinen behandelten Gruppe verglichen. Das „post-relapse“ Überleben wurde auch zwischen Capecitabin +/- Oxaliplatin und 5-FU/FA +/- Oxaliplatin verglichen. Das DFS war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten, die 5-FU/FA oder Capecitabin erhalten hatten (adjustierte Analyse: HR=1,02; 95 % KI 0,93-1,11; p=0,72). Das „relapse-free survival“ war vergleichbar (adjustierte Analyse: HR=1,02; 95 % KI 0,93-1,12; p=0,72). Gleiches gilt für das Gesamtüberleben (adjustierte Analyse HR=1,04; 95 % KI 0,93-1,15; p=0,50). Was das Gesamtüberleben angeht,

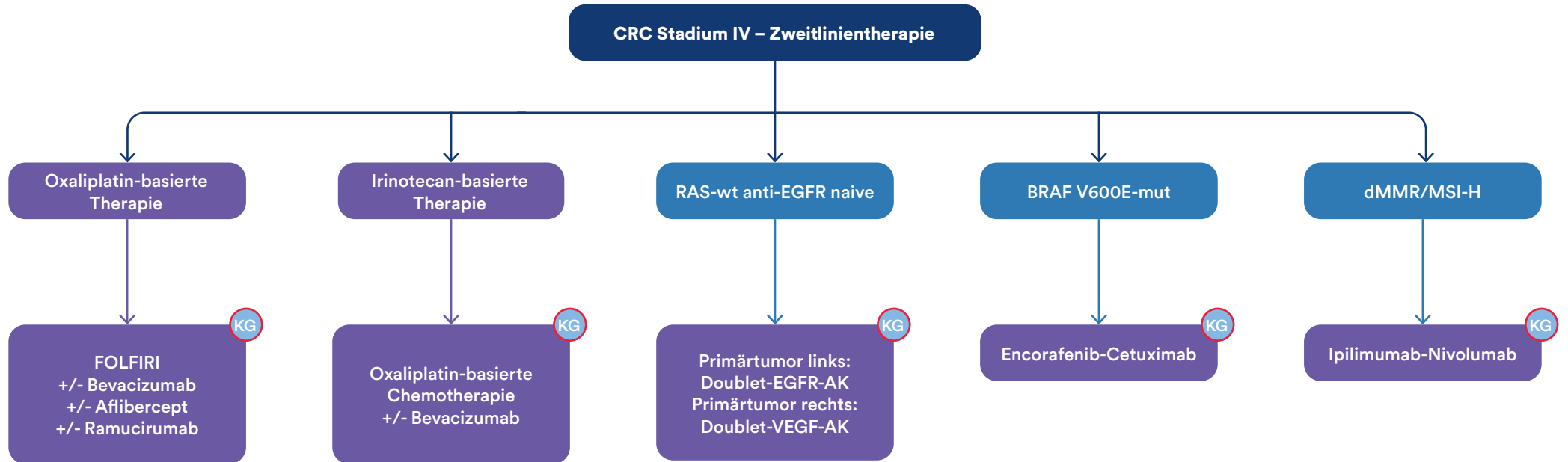
wurde eine signifikante Interaktion zwischen Oxaliplatin und den Fluoropyrimidinen in der multivariaten COX-Regressionsanalyse gefunden (p=0,014). D.h. der relative Benefit war mit 5-FU im Vergleich mit Capecitabin als „backbone“ größer (Die HR für Oxaliplatin war 0,75 (95 % KI 0,63-0,88) in Kombination mit Capecitabin und 0,56 (95 % KI 0,48-0,65) mit 5-FU/FA. Der Vergleich CapOX vs. Capecitabin mono ergab ein signifikant verbessertes disease-free survival mit einer HR von 0,74 (0,64-0,86; p<0,0001), relapse-free survival (HR=0,73, 95 % KI 0,63-0,85; p<0,0001) und Gesamtüberleben (HR=0,75; 95 % KI 0,63-0,88; p=0,0007). Das „post-relapse survival“ sowohl in den adjustierten als auch in den unadjustierten Analysen war zwischen CapOX/FOLFOX versus 5-FU/FA vergleichbar. Gleiches gilt für den Vergleich Capecitabin und 5-FU-basierte Regime. Die Gleichwertigkeit von CapOX und FOLFOX wird auch in einer kleineren randomisierten Studie aus Griechenland nachgewiesen (Pectasides D et al., 2015): In dieser Studie wurden 12 Zyklen FOLFOX-6 mit 8 Zyklen CapOX verglichen. Der primäre Endpunkt war das DFS. Zwischen 2005 und 2008 wurden 441 Patienten rekrutiert, 408 waren auswertbar: Nach einem medianen Follow-up von 74,7 Monaten betrug das 3-Jahres-DFS 79,8 % (95 % KI 76,5-83,4) in der FOLFOX- und 79,5 % (95 % KI 75,9-83,1) in der CapOX-Gruppe (p=0,78). Auch das 3-Jahres-Überleben war nicht unterschiedlich (87,2 % mit FOLFOX (95 % KI 84,1-91,1) versus 86,9 % mit CapOX (95 % KI 83,4-89,9; p=0,84).

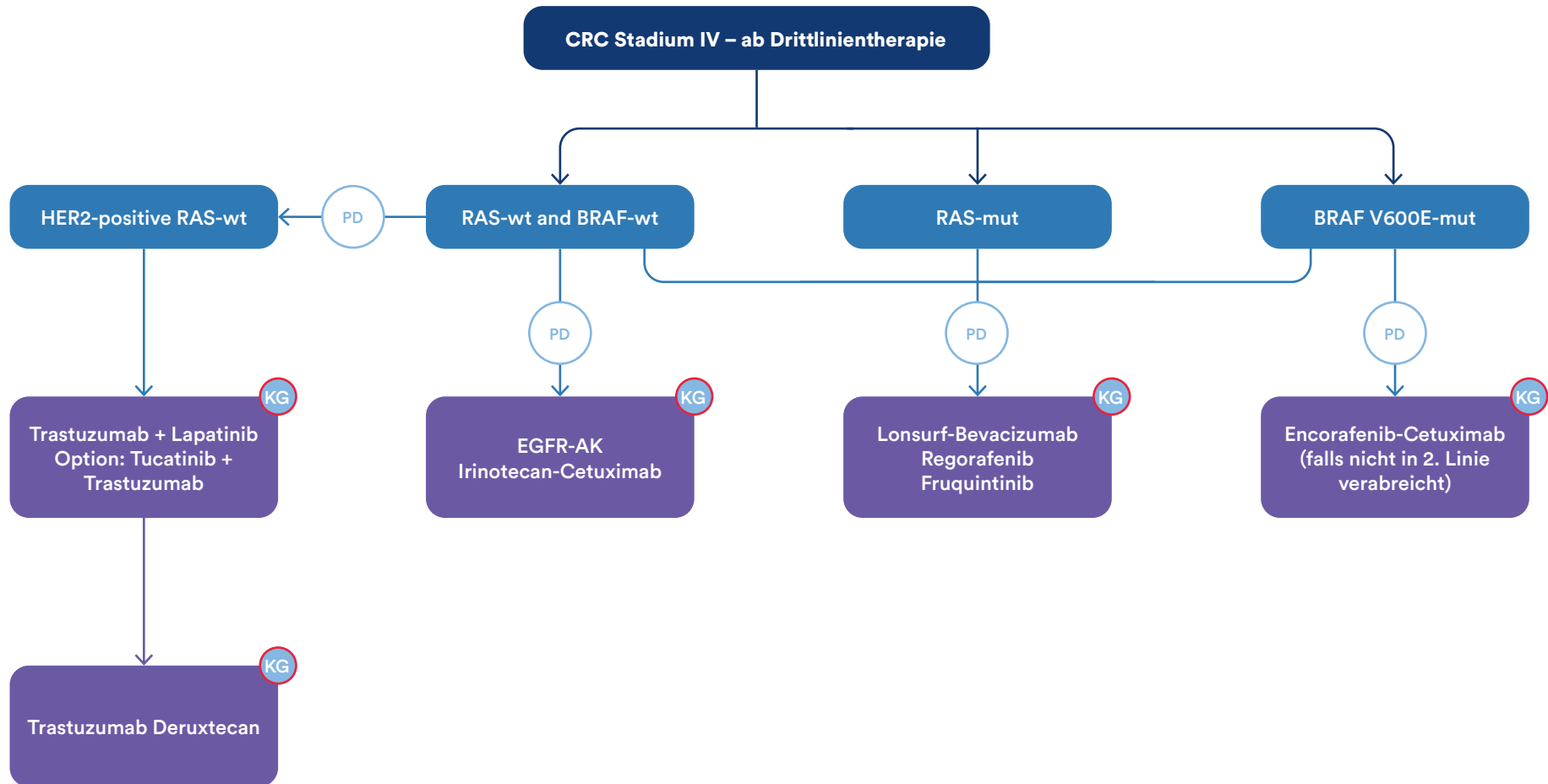
- 5 Auf der Jahrestagung der ASCO 2017 wurde die IDEA-Analyse zur Reduktion der Zeitdauer der adjuvanten Therapie mit Oxaliplatin im Stadium III des Kolonkarzinoms vorgestellt und mittlerweile vollpubliziert. In diese Analyse wurden insgesamt etwa 13.000 Patienten rekrutiert und die Frage nach der Verkürzung der Oxaliplatin-basierten Adjuvans auf 3 Monate im Rahmen einer Nicht-Unterlegenheitsstudie untersucht. Die IDEA-Analyse basiert auf 6 Einzelstudien, die sich in ihren Einschlusskriterien z.T. deutlich unterscheiden. Die Wahl des Fluoropyrimidins war den Ärzten und Patienten freigestellt, d.h. es konnte sowohl CapOX (=XELOX) als auch FOLFOX eingesetzt werden. Insgesamt fand sich in der Analyse ein nur geringer Unterschied im primären Endpunkt, dem 3-Jahres DFS (74,6 % vs. 75,5 %; HR=1,07; 95 % KI 1,00-1,15). Formal wurde der primäre Endpunkt aber verfehlt, da das obere 95 % Konfidenzintervall von maximal 1,12 (die Definition der Nicht-Unterlegenheit in IDEA) mit 1,15 überschritten wurde. In der Subgruppe der Patienten mit einem als low-risk definierten Stadium-III-Tumor (d.h. T1-3 N1) war die Nicht-Unterlegenheit jedoch gezeigt worden. Eine 3-monatige Therapie war somit in diesem Stadium der 6-monatigen Therapie nicht unterlegen (HR=1,01; 95 % KI 0,90-1,12). Bei Patienten mit höherem Rezidivrisiko (T4, N2) wurde die Nicht-Unterlegenheit nicht gezeigt. Hier war die 3-monatige Therapie sogar statistisch unterlegen (HR=1,12; 95 % KI 1,03-1,23). Die Toxizität, vor allem Neurotoxizität war im 3-Monats-Arm klinisch bedeutsam niedriger. Bei der Betrachtung der Subgruppen (CapOX versus FOLFOX) fällt auf, dass die Nicht-Unterlegenheit für CapOX im low-risk Arm gezeigt wurde, während dies für FOLFOX nicht gilt. Insofern sollte nach Ansicht der Autoren für low-risk Patienten CapOX eingesetzt werden. Diese Ansicht wird auch im Statement der Leitgruppe Kolorektales Karzinom der AIO vertreten (http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO-KRK%20Leitgruppe_14_06_2017.pdf)

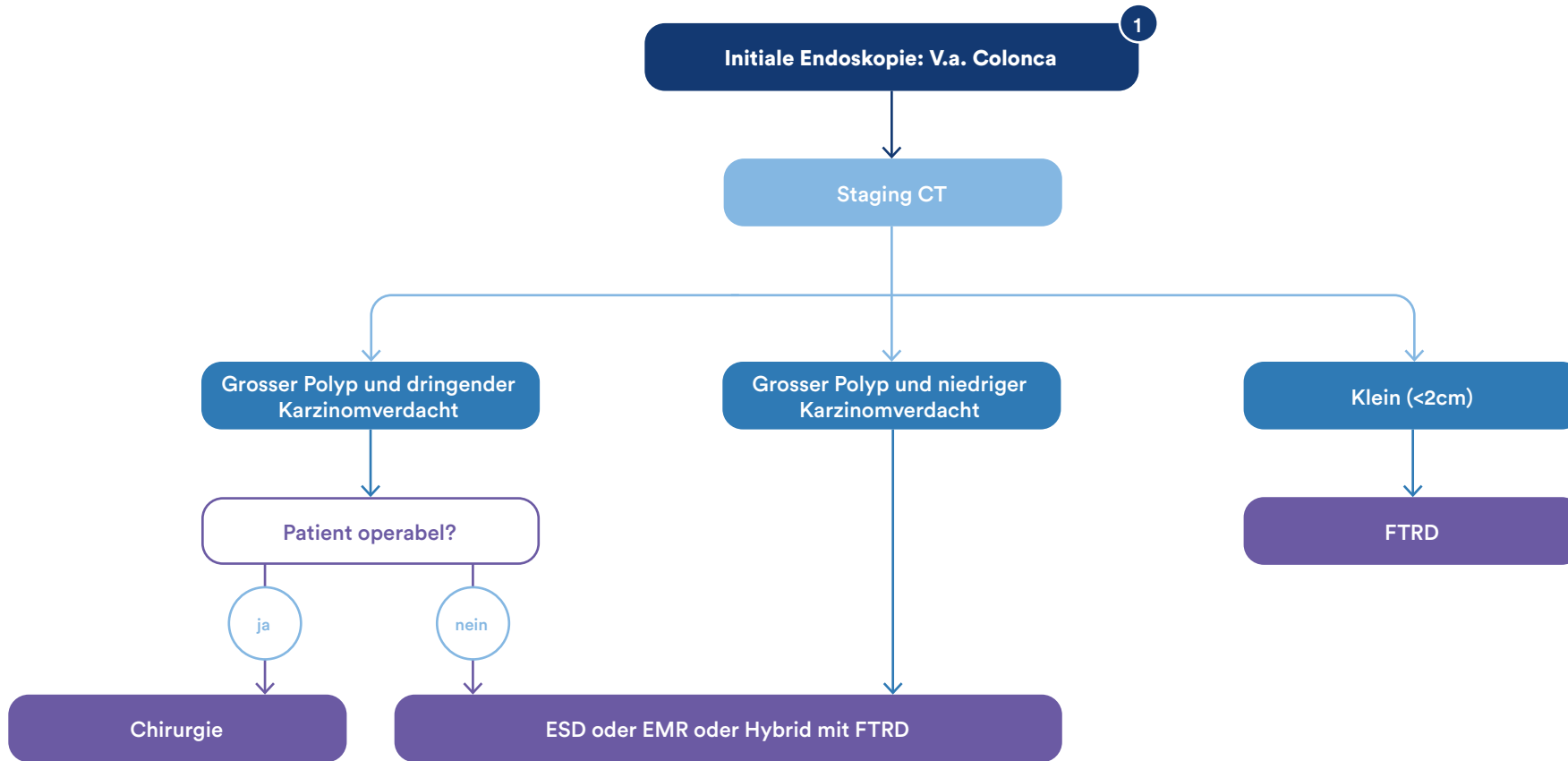
- N SGG: Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie und Therapie des kolorektalen Karzinoms. (https://sggssg.ch/fileadmin/user_upload/Empfehlungen/smf_09114_de.pdf) s. S. 14











1 Empfehlung gelten für bioptisch Ca nachgewiesen aber endoskopisch bis sm1 möglich oder bioptisch kein Ca aber aufgrund des endoskopischen Befundes Ca möglich

ESD - Endoskopische Submukosadisektion
 EMR - Endoskopische Mukosaresektion
 FTRD - Full-thickness resection device



Ösophagus (ESC) / Magenkarzinom (GC)

Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Operable Stadien

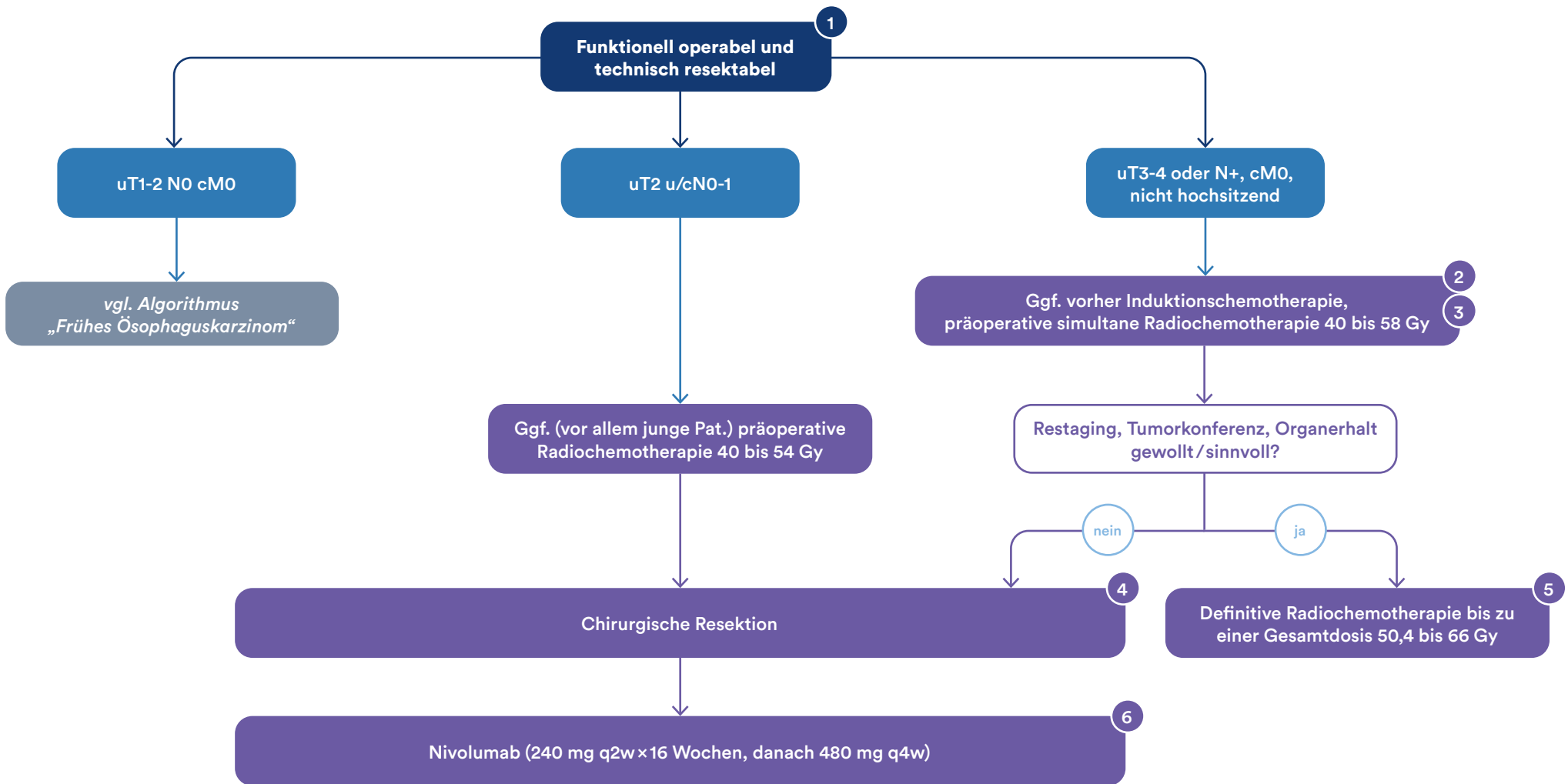
Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Inoperable oder metastasierte Stadien

Ösophaguskarzinom (Adenokarzinom) – Frühe maligne Läsionen

Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Frühe maligne Läsionen

Magenkarzinom und AEG – Lokalisierte, resektable Stadien

Magenkarzinom und AEG – Metastasierte oder irresektable Stadien

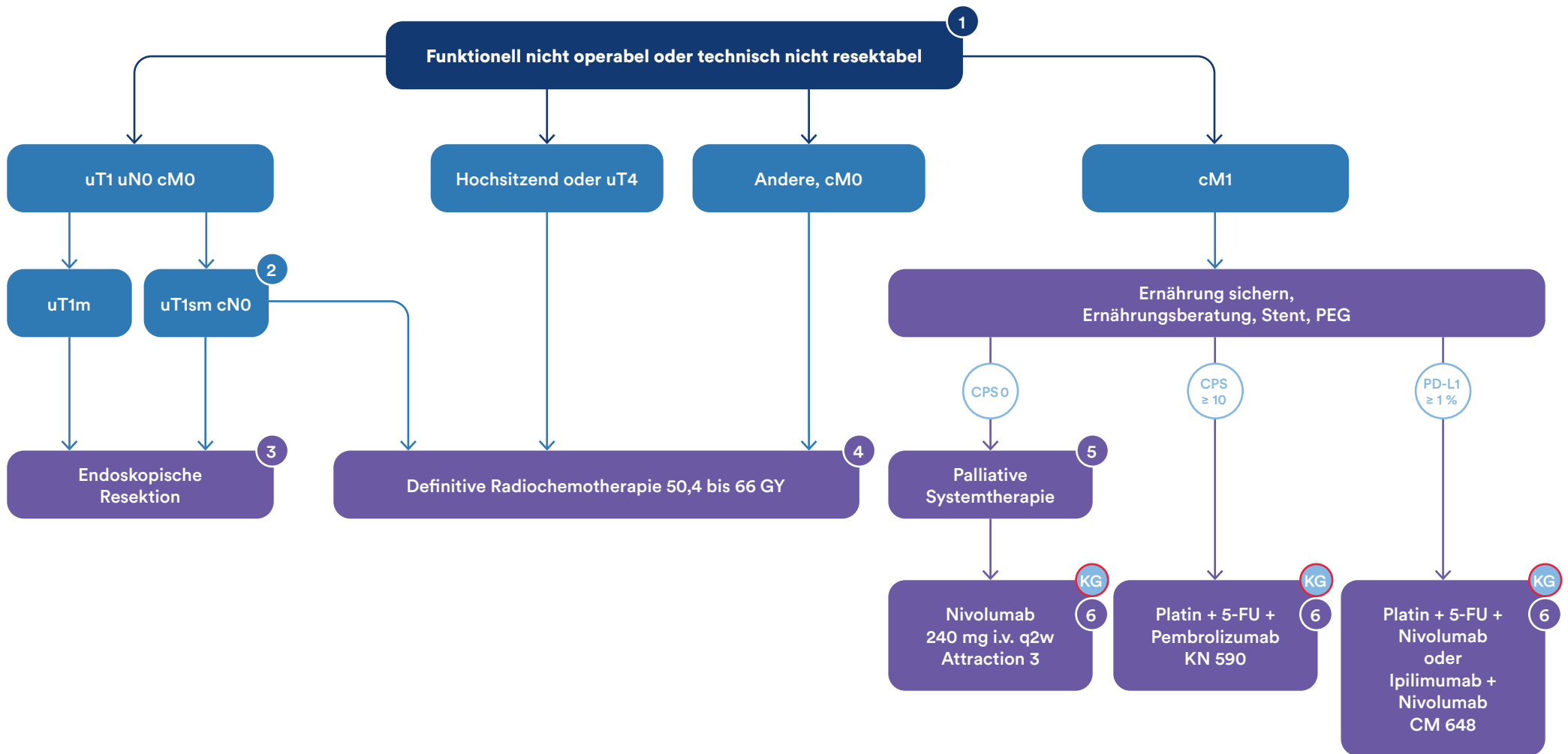


- 1 Diagnostik:
Endoskopie, Endosonographie, Biopsie inkl MS-Status PET/CT
Bronchoskopie (falls suprabifurkal oder V.a. tracheobronchiale Beteiligung)
- 2 Der präoperativen Radiochemotherapie kann eine Induktionschemotherapie vorangestellt werden. Diese hat den Vorteil des sofortigen Beginns, sie testet die Compliance des Patienten, ermöglicht die Beurteilung der Wirksamkeit der Chemotherapie *in vivo* und verbessert die Schluckfähigkeit und damit den Allgemeinzustand der Patienten vor der Radiochemotherapie. Sie stellt somit eine biologische Selektion der Patienten vor Beginn der Radiochemotherapie dar mit der Option des Organerhalts bei klinisch komplettem Tumoransprechen.

Folgende Therapie-Schemata mit Induktionschemotherapie sind möglich:
 - Cisplatin 75 mg/m² + Docetaxel 75 mg/m² d1, 22 gefolgt von Cisplatin 25 mg/m² + Docetaxel 20 mg/m² wöchentl. parallel zur Radiotherapie (Ruhstaller 2009)
 - Oxaliplatin 100 mg/m² + 5-Fluorouracil 2200 mg/m² 48h d1 + 15 gefolgt von Oxaliplatin 40 mg/m² wöchentl. + 5-Fluorouracil 250 mg/m² 24h d1-5 jede Woche parallel zur Radiotherapie (Ajani 2013)
 - Cisplatin 30 mg/m² + Irinotecan 65 mg/m² d1, 8, 15, 22 gefolgt von Cisplatin 30 mg/m² + Irinotecan 65 mg/m² d1, 8, 22, 29 parallel zur Radiotherapie (Ilson 2003)
- 3 Die präoperative simultane Radiochemotherapie (ohne Induktionschemotherapie) kann wie folgt durchgeführt werden:
 - Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40-54 Gy.
 Simultan dazu eine Chemotherapie mit:
 - Carboplatin AUC 2 + Paclitaxel 50 mg/m² wöchentl. 5x (von Hagen 2012)
- 4 Die chirurgische Resektion erfordert hohe Expertise des Operateurs und des chirurgischen Zentrums. Das derzeit etablierte Operationsverfahren für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ist die trans-thorakale en-bloc-Ösophagektomie mit Rekonstruktion durch Magenhochzug und hoch intrathorakale Anastomose (Ivor-Lewis-Operation).

Da die Lymphknotenmetastasierung sowohl nach mediastinal als auch nach abdominal gerichtet ist, erfolgt eine 2-Feld-Lymphadenektomie im Mediastinum sowie abdominal. Minimal invasive Zugangsverfahren werden zunehmend auch in der Chirurgie des Ösophaguskarzinoms eingesetzt. Ösophagektomie und Rekonstruktion können in erfahrenen Zentren komplett minimalinvasiv durchgeführt werden. Meist werden allerdings Hybridverfahren (laparoskopische Gastrolise + offene trans-thorakale Ösophagektomie) eingesetzt. Dies hat in einer französischen Phase-III-Studie nicht nur eine geringere Morbidität und Letalität gezeigt, sondern auch Hinweise für eine Verbesserung der Gesamtprognose ergeben. Der thorakale Teil erfordert eine laterale Thorakotomie im 5. Interkostalraum. Die Vorteile einer thorakoskopischen (minimal invasiven) Ösophagektomie werden kontrovers diskutiert. Steht der Magen als Rekonstruktionsorgan nicht zur Verfügung, so kann die Passage-Wiederherstellung durch eine Koloninterposition erfolgen. Bei hochsitzenden Ösophaguskarzinomen ist gegebenenfalls eine zervikale Anastomosierung erforderlich.

- 5 Die definitive Radiochemotherapie ist gegenüber einer trimodalen Therapie bei objektivem Tumoransprechen auf eine Induktionschemotherapie nicht unterlegen und insbesondere bei Kontakt zu tracheobronchialen System Therapie der Wahl. Allerdings ist die lokale Rückfallrate höher. Wenn nach Abschluss der Radiochemotherapie endoskopisch und bioptisch kein Karzinom nachgewiesen werden kann, ist ein abwartendes Verhalten mit der Option auf eine Salvage-OP möglich. Dies ist dann sinnvoll, wenn ein Patient ein erhöhtes postoperatives Risiko aufweist.
Die Cross-Studie verwendete 41,4 Gy, allgemein werden Dosierung zw. 45-50,4 Gy verwendet.
Eine Dosiserhöhung über 50,4 Gy verbesserte den Outcome nicht (ARTDECO-Studie, Hulshof et al., JCO 2021).
- 6 Nivolumab über 1 Jahr falls pathologische Restbefunde (bei residual pathologic disease, \geq ypT1 oder \geq ypN1) gemäss CheckMate 577 Studie.



- 1 Diagnostik:
Endoskopie, Endosonographie, Biopsie inkl MS-Status PET/CT
Bronchoskopie (falls suprabifurkal oder V.a. tracheobronchiale Beteiligung)
- 2 uT1sm: 25-50 % N+!
- 3 Tumor muss auf Mukose beschränkt sein, falls Submukosa betroffen in 25-50 % LK Metastasen.
- 4 Die definitive Radiochemotherapie erfordert nicht nur einen ausreichenden Allgemeinzustand (mindestens WHO Grad 2) und eine ausreichende Organfunktion, sondern auch eine hohe Compliance des Patienten. Es ist nicht erwiesen, dass eine Dosiserhöhung über 50,4 Gy hinaus die Prognose der Patienten verbessert. Mit modernen Bestrahlungstechniken ist es aber möglich, 60 bis 66 Gy sicher zu applizieren, was die Chance auf lokale Tumorkontrolle verbessert.

Die definitive Radiochemotherapie enthält:
 - Eine Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60-66 Gy.
 - Simultan dazu eine Chemotherapie mit: Aus pragmatischen Gründen Carboplatin AUC 2 und Paclitaxel 50 mg/m² wöchentlich.
- 5 Mögliche Schematas:
 - Cisplatin 80 mg/m² d1 + 5-FU 800 mg/m² über 24 h d1-5; qd29
 - Cisplatin 80 mg/m² d1 + Vinorelbin 25 mg/m² d1 und 8; qd22 (Conroy 2002)
 - Oxaliplatin 85 mg/m²;d1 + Leukovorin 200 mg/m² d1 + Bolus 5-FU 400 mg/m² d1 + 5-FU 1.200 mg/m² 22-h-Infusion, jeweils d1-2 alle 2 Wochen
 - Vinorelbin 30 mg/m² wöchentl.
 - Paclitaxel 80 mg/m² wöchentl.
 - Docetaxel 70 mg/m² d1; qd22.
Her2 positives Karzinom:
 1. Linie: Platin/5-FU/Trastuzumab/Pertuzumab (basierend auf KN 811)
 2. Linie: Trastuzumab-Deruxtecan
MSI-H:
 1. Linie: Platin/5-Fu/Pembrolizumab (basierend auf KN 590), alternativ Nivolumab/Ipilimumab (basierende auf CM-648)
 2. Linie: Ramucirumab/Paclitaxel ggfs Nivolumab/Ipilimumab falls nicht in der 1. Linie eingesetzt.
- 6 Option:
Oligometastatische Situation – bei gutem Ansprechen Resektion der Metastasen in Erwägung ziehen

Ösophaguskarzinom: Endoskopie, EUS, CT / PET-CT: T1 und funktionelles Staging

Endoskopische Resektion oder RFA ¹

Barrett

≤sm1, L0, V0, <G3

sm2 oder sm3, L0, V0, <G3

alle Tiefen & L1 oder V1 oder G3

N0

N1

abh. von Alter, Co-Morbidität, Ausdehnung Barrett wie sm1

N0

N1

eventuell EUS gesteuerte FNP

ansonsten:

operabel

eingeschränkt operabel

operabel

R0 (Basis und Rand)

R1 (Rand)

R1 (Basis)

Chirurgie oder Follow-up

Je nach Alter Follow-up

ja nein

Follow-up

endosk. Nachresektion evtl. RFA

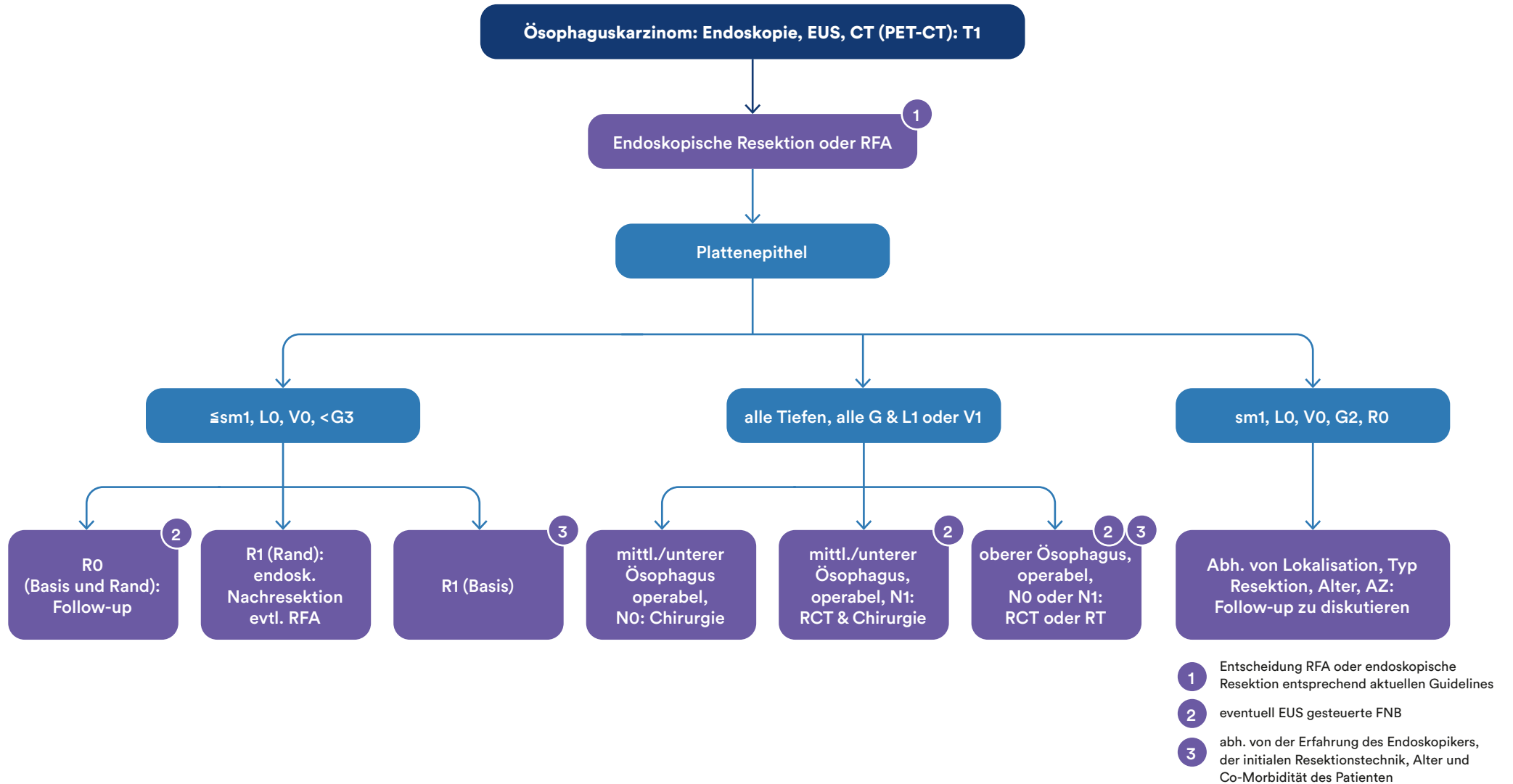
evtl. FTRD

RCT & Chirurgie

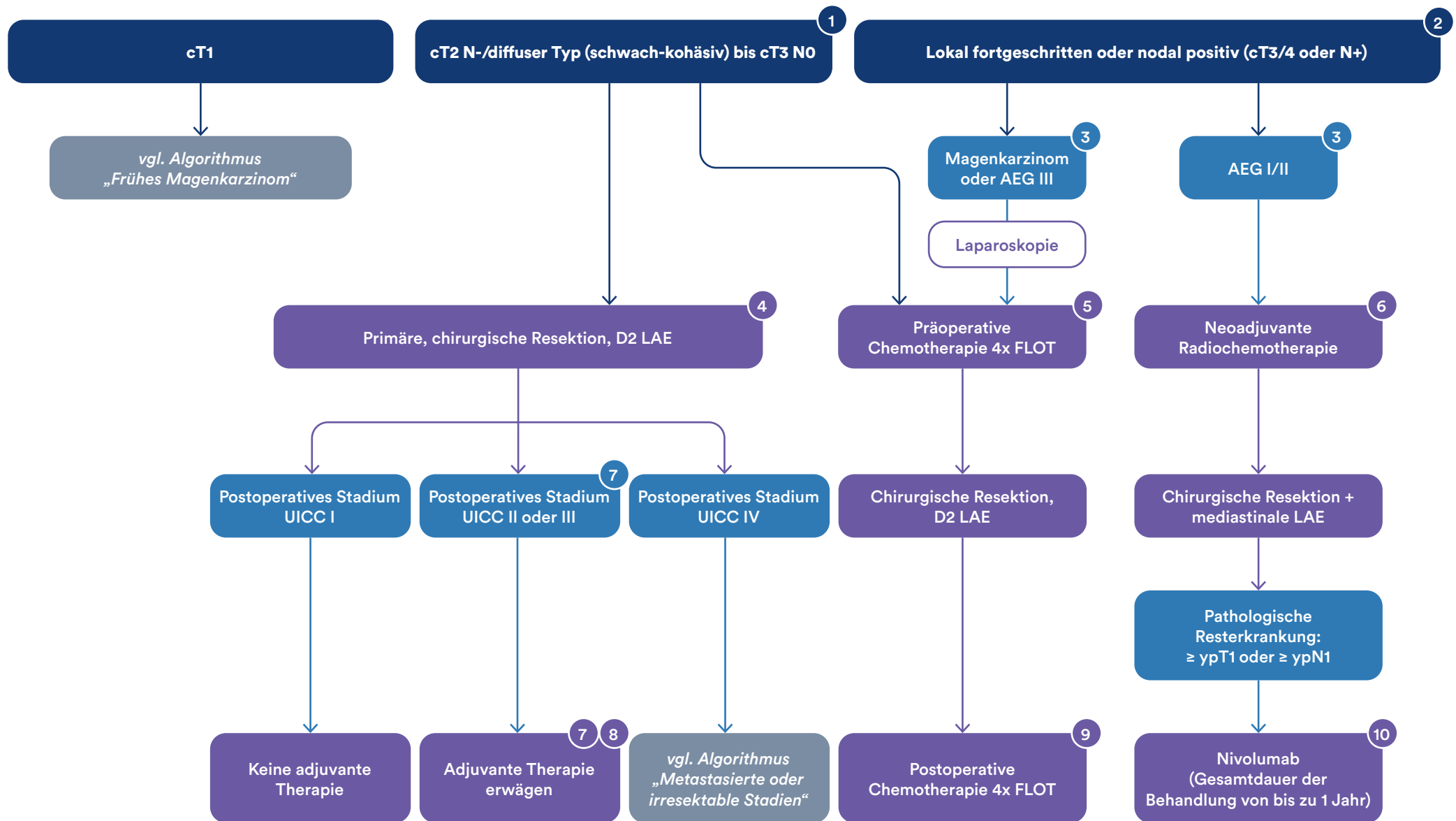
RCT

¹ Entscheidung RFA oder endoskopische Resektion entsprechend aktuellen Guidelines

Nachsorge: CT 2x/Jahr, Endoskopie 1x/Jahr



N+: Bei N+ (EUS, CT, MRI, PET) und ≤sm1, LO, VO, ≤G2 sollte man versuchen die Diagnose mittels EUS FNB zu erhärten.



- 1 Der Stellenwert der neoadjuvanten oder perioperativen Chemotherapie bzw. adjuvanten (Radio)chemotherapie ist für die klinischen Stadien II und III nach UICC belegt. Deshalb kann bei T2 N- (UICC Stadium Ib) grundsätzlich primär reseziert werden. Allerdings empfehlen manche Experten eine neoadjuvante bzw. perioperative Chemotherapie auch für Patienten im Stadium Ib. Grund dafür ist die insgesamt schlechte Prognose von Patienten mit pT2- oder pN1-Tumoren und die Tatsache, dass die in den Studien durchgeführten Staging-Untersuchungen häufig nicht geeignet waren, diese Stadien präoperativ zu erkennen. Analog kann auch bei diffusen Karzinomen im Stadium T2 N- eine perioperative Therapie erwogen werden, da das pathologische Stadium klinisch häufig unterschätzt wird.
- 2 In der oligometastatischen Situation kann in Analogie zur RENAISSANCE (AIO-FLOT5) Studie nach Ansprechen auf die Chemotherapie (FLOT) eine lokale Metastasen-Behandlung (meist Resektion) erfolgen. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282088/>)
- 3 Karzinome des ösophagogastralen Überganges (AEG) werden nach Siewert in AEG I (distales Ösophaguskarzinom), AEG II (Kardiakarzinom) und AEG III (subkardiales Karzinom) eingeteilt. Ab der 7. Auflage der International-Union-Against-Cancer (UICC)-Klassifikation werden die Karzinome des ösophagogastralen Überganges neu definiert und dem Staging-System des Ösophaguskarzinoms zugeordnet. In der 8. Auflage der UICC-Klassifikation wurden gemäß der Empfehlungen der International Gastric Cancer Association (Sano T et al., 2017) erneut Änderungen im Wortlaut der Klassifikation vorgenommen und dieser lautet wie folgt: Tumoren, die den ösophagogastralen Übergang mit einbeziehen und deren Zentrum innerhalb der proximalen 2 cm der Cardia liegt (Siewert Typ I/II), werden nach dem Schema für Ösophaguskarzinome klassifiziert. Tumoren, deren Zentren mehr als 2 cm vom ösophagogastralen Übergang entfernt sind, werden nach dem Schema der Magenkarzinome klassifiziert, auch wenn der ösophagogastrale Übergang einbezogen ist.
- 4 Beim Adenokarzinom des mittleren und distalen Ösophagus sind unabhängig vom Tumorstadium transhiatale und transthorakale Verfahren gleichwertig. Allerdings ist die Prognose von Patienten mit 1-8 befallenen Lymphknoten signifikant besser nach transthorakaler Ösophagektomie. Da dies präoperativ nicht sicher erkannt werden kann, ist das transthorakale Verfahren beim AEG I vorzugsweise zu empfehlen. AEG-II-Tumore können in der Regel durch erweiterte Gastrektomie mit en-bloc-Resektion des distalen Ösophagus adäquat reseziert werden. Das beste Resektionsverfahren – transhiatal erweiterte Gastrektomie vs. transthorakale Ösophagusresektion bei AEG-II – ist Gegenstand von Studien. Bei AEG-III gilt die transhiatale Gastrektomie als Standard.

- 5 Standard war bisher ein Platin- und ein Fluoropyrimidin +/- Epirubicin (z.B. CF oder ECF). In der Interims-Analyse der randomisierten Phase-III-Studie FLOT4 war FLOT im Vergleich zu ECF mit einer höheren Rate an histopathologischen Komplettremissionen (5,8 % vs. 15,6 %; $p < 0,05$) sowie Komplett- und Subtotalremissionen (22,6 % vs. 36,7 %; $p < 0,05$) assoziiert. 23 % der Patienten mit intestinale Typ hatten mit FLOT eine pathologische Komplettremission. FLOT ist außerdem mindestens so verträglich wie ECF. Liegt eine Indikation für eine Dreifachkombination vor, ist daher FLOT dem ECF oder ECX vorzuziehen.

Die Phase III der FLOT4-Studie konnten die Phase-II-Daten, bezogen auf OS und PFS übertragen, bestätigen. FLOT führt auch zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens. Dieses wurde im Median von 35 Monaten mit ECF auf 50 Monate mit FLOT signifikant verbessert (HR=0,77 (0,63-0,94); $p=0,012$) und zeigt so eine Verdopplung der Überlebensrate gegenüber reiner Chirurgie (Referenzgruppe in der Magic-Studie). FLOT verbesserte zudem signifikant die progressionsfreie Überlebenszeit von 18 Monaten mit ECF/-X auf 30 Monate mit FLOT (HR=0,75 (0,62-0,91); $p=0,004$). FLOT ist somit die neue perioperative Standardtherapie. FLOT zeigt sich auch in den Subgruppen AEG-1-3, Magen, diffuse Histologie usw. gegenüber ECF/-X eindeutig überlegen.

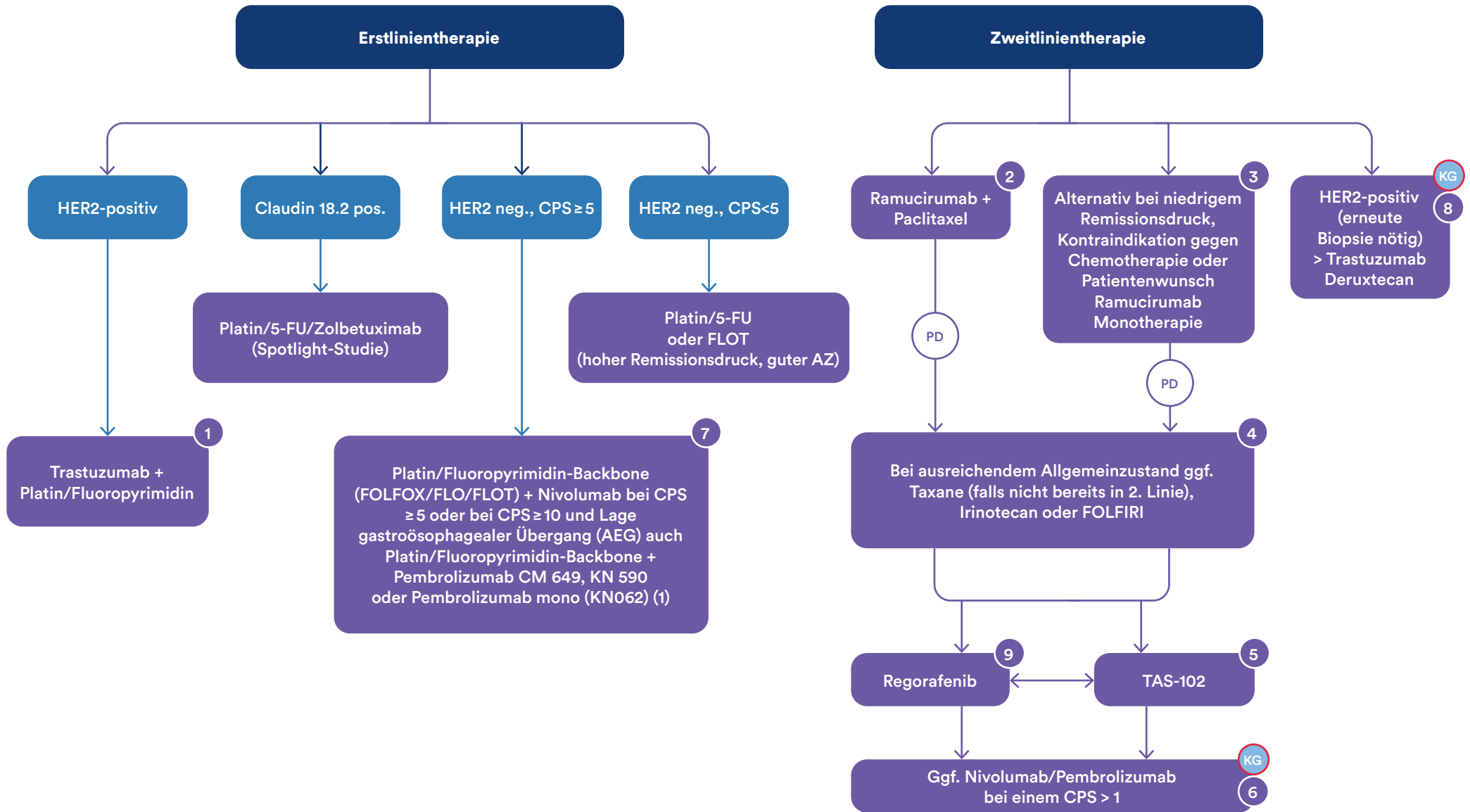
- 6 Eine Option stellt hier die kombinierte Radiochemotherapie aus der CROSS-Studie dar: Carboplatin AUC 2, Paclitaxel 50 mg/m² d1, 8, 15, 22 und 29 + Radiotherapie mit 41,4 Gy geteilt in 23 Fraktionen (5 Fraktionen in der Woche).
- 7 Patienten mit postoperativem Stadium II/III ohne neoadjuvante Therapie (z.B. wegen Fehleinschätzung des Stadiums vor der Operation) kann eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Radiochemotherapie angeboten werden. Die adjuvante Radiochemotherapie wird hier vor dem Hintergrund der Intergroup 0116-Studie (MacDonald et al. 2001, Smalley et al. 2012) erwähnt. Hier zeigte sich zwar durch die Gabe einer 5-FU/Leucovorin-basierten Chemoradiation mit 45 Gy vs. reine Chirurgie bei Magen- und AEG-Tumoren ein signifikanter Überlebensvorteil, jedoch war die Chirurgie hier inadäquat, mit einer D2-Resektionsrate von 10% und entspricht nicht den allgemeinen onkologischen Standards. Schlussfolgernd kann hier nur die Empfehlung lauten, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nach nicht ausreichende radikal durchgeführter Chirurgie eine Option darstellt, die inadäquate Resektion zu kompensieren. Gerade vor dem Hintergrund von Studien wie der ARTIST-Studie, welche nach adäquat radikal durchgeführter Chirurgie keinen Benefit für eine adjuvante Radiochemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie zeigen konnte, oder der CRITICS-Studie, die in ein perioperatives Konzept im experimentellen Arm den postoperativen Teil der perioperativen Chemotherapie durch einen Block Radiochemotherapie ersetzt hat und keinen Benefit für die Radiochemotherapie zeigen konnte.

- 8 Eine aktuelle Meta-Analyse zeigt, dass die adjuvante Chemotherapie im Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate einen kleinen, aber statistisch signifikanten Vorteil von ca. 6 % (HR=0,82) bringt. Gute Daten aus dem asiatischen Raum liegen für XELOX (Capecitabin 2.000 mg/m² verteilt auf zwei Tagesdosen d1-14, Oxaliplatin 130 mg/m² d1; qd22) aus der CLASSIC-Studie oder für eine 1-jährige orale Therapie mit S1 aus der ACTGS-Studie vor. Die auf dem ASCO-Kongress 2018 gezeigte JAC-CRO-GC-07-Studie zeigte, dass eine Hinzunahme von 6 Zyklen (Zyklus 2-7) Docetaxel (40 mg/m² an Tag 1) zu einem Jahr S1 zu einer signifikanten Verbesserung des Relapse-freien Überlebens (3-Jahres-RFS 49,5 % vs. 65,9 %) bei Magenkarzinomen im Stadium III führt gegenüber reinem S1 – dies bestätigen indirekt die FLOT-Daten, welche zeigen, dass die Hinzunahme eines Taxans die Effektivität steigert.
- 9 Der postoperative Teil der perioperativen Therapie wird kontrovers diskutiert. Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand sollten in der Regel die postoperative Chemotherapie erhalten. Die Entscheidung wird im klinischen Alltag meist individuell getroffen.
- 10 Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert. Die Datengrundlage stellt die CheckMate-577-Studie.

Update (9-23): POST-TREATMENT CANCER SURVEILLANCE

There are no randomized trials to guide a postoperative surveillance strategy. We follow consensus-based guidelines from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [62], which suggest the following:

- History and physical examination every three to six months for one to two years, then every 6 to 12 months for three to five years.
 - Complete blood count and chemistry profile as clinically indicated.
 - Monitor for iron and vitamin B12 deficiency in surgically treated patients (especially after total gastrectomy), and treat as indicated.
 - For patients who had a partial or subtotal gastrectomy, upper gastrointestinal endoscopy as clinically indicated (particularly those patients treated without chemoradiotherapy).
 - Guidelines for radiologic imaging differ according to pathologic disease stage:
 - For resected pathologic stage I (T1aN0, T1bN0) treated with surgical resection or T1a treated with endoscopic resection, computed tomography (CT) of the chest/abdomen/pelvis with oral and intravenous contrast as clinically indicated.
 - For resected pathologic stage II/III (treated with neoadjuvant and/or adjuvant therapy), CT of the chest/abdomen/pelvis with oral and intravenous contrast is recommended every 6 to 12 months for the first two years, then annually up to five years.
- Similarly, updated guidelines from the European Society for Medical Oncology (ESMO) suggest regular post-treatment follow-up with dietary support (assessment for vitamin and mineral deficiencies), and periodic radiologic investigations (CT of the thorax and abdomen) in patients who are candidates for further cancer-specific therapies [67].



1 Z. B. XP/Trastuzumab: Cisplatin 80 mg/m² d1, Trastuzumab 6 mg/kg (loading dose 8 mg/kg) d1, Capecitabin 2.000 mg/m² p.o. pro Tag d1-14; qd22. Ggf. +/- Pembro auf KoGu der KN-811 Studie

2 Basierend auf der KN-811 kann die Therapie mit Pembrolizumab ergänzt werden (Kostengutsprache notwendig). Ramucirumab ist ein vollständig humaner monoklonaler VEGFR2-Antikörper. In einer Phase-III-Studie (RAINBOW) wurde bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eine Zweitlinientherapie mit Ramucirumab plus Paclitaxel mit Paclitaxel plus Placebo verglichen. Im Ramucirumab-Arm wurde eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (9,6 vs. 7,4 Monate) erzielt, ebenso wie eine signifikante Verringerung des Progressionsrisikos (4,4 vs. 2,9 Monate). Interessanterweise war zudem eine statistisch signifikante Verbesserung der Ansprechrate von 16 auf 28 % erzielt worden. Dieser Punkt ist von besonderer Bedeutung bei hohem Remissionsdruck, wie es bei hoch-symptomatischen Patienten oder bei Patienten mit rasch progredientem Verlauf der Fall ist.

Therapieschema: Ramucirumab 8 mg/kg i.v. d1, d15, Paclitaxel 80 mg/m² i.v. d1, d8, d15; qd29.

3 In der Phase-III-Studie REGARD wurde gezeigt, dass eine Monotherapie mit Ramucirumab bei vorbehandelten Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens herbeiführt, mit Vorteilen bzgl. der Lebensqualität. Eine nennenswerte Steigerung der Toxizität fand nicht statt. Das PFS war hochsignifikant verlängert mit Ramucirumab: median 2,1 versus 1,3 Monate (HR=0,483; p<0,0001). Das mediane OS betrug 5,2 Monate im experimentellen Arm versus 3,8 Monate im Kontrollarm und erreichte ebenfalls statistische Signifikanz (HR=0,776; p=0,0473). Die Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD) betrug 48,7 % versus 20,5 %. Hypertonie war die häufigste Nebenwirkung von Grad ≥3 im Ramucirumab-Arm (7,6 %). Patienten mit einer langsam progredienten, wenig symptomatischen Erkrankung sowie Patienten mit Vorbehalten gegenüber der Chemotherapie assoziierten Toxizität wären Kandidaten für eine Monotherapie mit Ramucirumab. Ziel ist die Stabilisierung der Erkrankung und der Erhalt der Lebensqualität. Bei Progress kann bei ausreichendem Allgemeinzustand eine Chemotherapie folgen.

Therapieschema: Ramucirumab 8 mg/kg i.v. d1; qd15.

4 Neben Ramucirumab liegen bei vorbehandelten Patienten Daten für die Wirksamkeit von Irinotecan, Paclitaxel und Docetaxel als Einzelsubstanzen vor. Bei Progress unter Ramucirumab kann daher bei ausreichendem Allgemeinzustand eine Therapie mit einer dieser Substanzen (Auswahl je nach Vortherapie) erwogen werden.

Irinotecan 150 mg/m² d1; qd15
Paclitaxel 80 mg/m² d1, 8, 15; qd29
Docetaxel 75 mg/m² d1; qd22.

5 Gemäß der TAGS-Studie verbesserte TAS-102 (Trifluridin/Tipiracil) das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo signifikant und wurde in dieser stark vorbehandelten Patientengruppe mit fortgeschrittenem Magenkrebs gut vertragen. TAGS war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Patienten mit histologisch gesichertem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs), die mindestens 2 vorangegangene Chemotherapie-Regime erhalten hatten und einen Progress aufwiesen, konnten eingeschlossen werden. Die Zulassung der EMA in dieser Indikation steht noch aus.

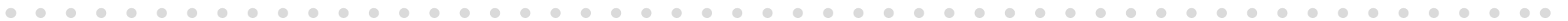
6 In der ATTRACTION-2 (Phase-III)-Studie deuten die Überlebensvorteile darauf hin, dass Nivolumab eine neue Behandlungsoption für stark vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Magen- oder gastroösophagealen Adenokarzinom bei Z.n. Standardversagen sein könnte. Keine Swissmedic-Zulassung. Kostengutsprache notwendig.

7 Nivolumab ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren. Datengrundlage hierfür ist die Check-Mate 649-Studie.

Pembrolizumab ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt. Datengrundlage hierfür ist die KEYNOTE-590-Studie.

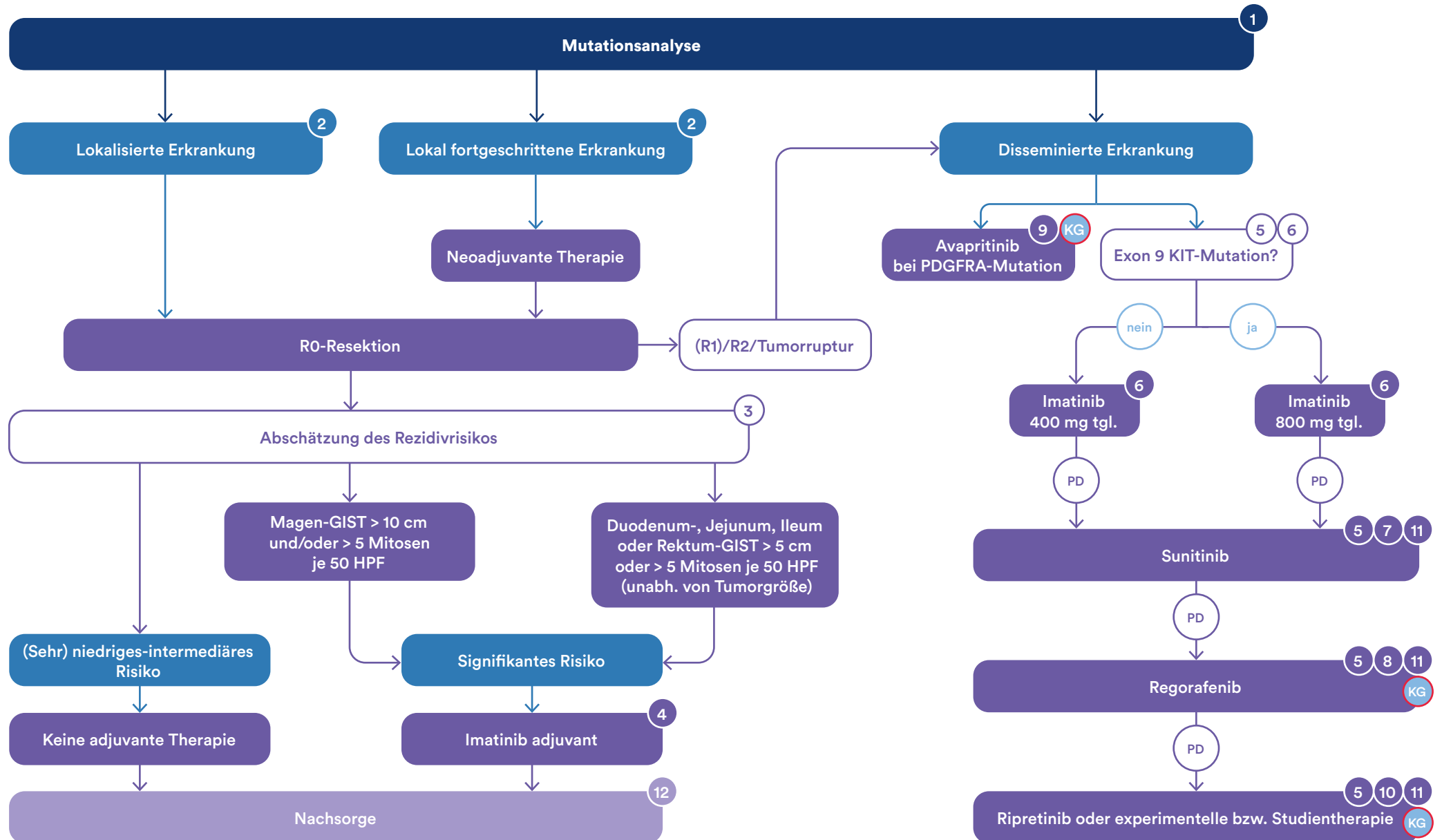
8 Basierend auf DESTINY-GASTRIC 01/02, HER2-low scheinen auch von der Therapie zu profitieren. Auf jeden Fall ist eine Kostengutsprache nötig.

9 In Analogie zur INTEGRATE IIa Studie (<https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/215796>)



GIST

Gastrointestinale Stromatumoren



- 1 Mutationsanalysen sollten für alle GIST erfolgen, da sie prognostisch und prädiktiv sind und Therapieentscheidungen bestimmen (können). Primär- und Sekundärmutationen bestimmen die Therapie. GIST ohne Nachweis einer Primärmutation in KIT oder PDGFRA sollten weiter charakterisiert werden (SDH, BRAF, NRTRK etc.).
- 2 Bei lokalisierten GIST sollte eine chirurgische R0-Resektion erfolgen. Imatinib neoadjuvant über 6-12 Monate (bei sensitiver Mutation) muss diskutiert werden, wenn die Resektion nicht primär durchführbar ist bzw. eine Tumorverkleinerung Resektionsausmass und post-operativen Outcome verbessert. Eine Tumorruptur ist unbedingt zu vermeiden.
- 3 Das Rezidivrisiko wird bestimmt anhand von Mitoserate, Tumorgröße (Fletcher-Konsensus-Klassifikation) und Lokalisation (Miettinen-Score), sowie das Vorliegen einer Tumorruptur. Mitoserate und Tumorgröße müssen unbedingt vor Beginn einer etwaigen neo-adjuvanten Behandlung erfasst werden.

GIST mit hohem Risiko sollten eine adjuvante Therapie erhalten. Magen-GIST ab Tumorgröße > 10 cm und/oder bei > 5 Mitosen je 50 „high power fields“ (HPF) falls Tumor > 2 cm. Duodenum-, Jejunum-, Ileum- oder Rektum-GIST ab einer Tumorgröße > 5 cm oder bei > 5 Mitosen je 50 HPF (unabhängig von der Größe des Tumors).

Hilfreich bei der Entscheidungsfindung sind die sogenannten Contour-Maps (Joensuu et al Lancet Oncol 2012). Einige Gruppen ergänzen den Entscheidungsbaum um die zugrundeliegende Mutation (Wozniak Clin Cancer Res 2014).
- 4 Imatinib 400 mg/d wird für Patienten mit signifikantem Risiko empfohlen (KIT Exon 9 = 800 mg/d). Die Phase-III-SSG/AIO-Studie hat gezeigt, dass 3 Jahre einer 1-jährigen Behandlung signifikant hinsichtlich PFS (3-Jahres-PFS: 87 % vs. 60 %) und OS (5-Jahres-OS: 92 % vs. 82 %) überlegen ist, weshalb Patienten mit signifikantem Risiko mindestens 3 Jahre behandelt werden sollten. Die Schweizer Zulassung erlaubt längere Behandlungsdauern. Studien untersuchen aktuell die optimale Dauer.

- 5 Primär- und Sekundärmutationen sollten berücksichtigt werden.
- 6 Die Standarddosis beträgt Imatinib 400 mg täglich. Patienten mit KIT-Mutation Exon 9 erhalten 2x 400 mg tgl.
- 7 Bei Intoleranz oder Progression. Sunitinib 50 mg/d 4w on, 2w off. Besser verträglich und mindestens ebenso wirksam ist Sunitinib 37.5 mg/d kontinuierlich.
- 8 Die GRID-Studie zeigte ein medianes PFS von 4,8 Monaten im Regorafenib-Arm gegenüber 0,9 Monaten im Placebo-Arm. An Nebenwirkungen traten v.a. Hand-Fuß-Syndrom, Bluthochdruck, Durchfall und Müdigkeit auf. Regorafenib ist in zugelassen in der Drittlinie für GIST-Patienten, nach Imatinib und Sunitinib, in einer Dosis von 160 mg tägl., 3 Wochen durchgehend, gefolgt von 1 Woche Pause. In der Praxis werden häufig alternative Behandlungsschemata verwendet (Nannini et al. ESMO Open 2021).
- 9 Avapritinib ist für nicht resektable oder metastasierte GIST-Patienten mit nachgewiesener PDGRFA D842V Mutation zugelassen.
- 10 Weitere Behandlungsmöglichkeiten nach Versagen von Imatinib, Sunitinib und Regorafenib stellen andere Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Pazopanib, Cabozantinib oder Ripretinib dar.

Ripretinib wurde in einer Phase-III-Studie (INVICTUS) bei GIST-Patienten getestet. Ripretinib ist ein KIT- und PDGFRalpha-Kinase-Switch-Control-Inhibitor. INVICTUS ist eine randomisierte (2:1), doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie bei 129 Patienten mit fortgeschrittenen GIST, deren bisherige Therapien mindestens Imatinib, Sunitinib und Regorafenib umfassen. Der primäre Endpunkt einer Verlängerung des PFS wurde erreicht: Ripretinib zeigte ein medianes PFS von 6,3 Monaten (27,6 Wochen) im Vergleich zu einem Monat (4,1 Wochen) im Placebo-Arm und reduzierte das Risiko

von Krankheitsprogression oder Tod signifikant um 85 % (HR=0,15; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo. Auch das Gesamtüberleben war unter Ripretinib versus Placebo verbessert (15,1 Monate versus 6,6 Monate; HR=0,36; $p = 0,0004$). Ripretinib zeigte sich gut verträglich. Auf dieser Grundlage erfolgte sowohl die FDA- als auch die EMA-Zulassung. März 2023 - BEDARF UNBEDINGT EINER KOSTENGUTSPRACHE.

Die doppelte Dosis nach Progression erzielt einen weiteren Progressionsaufschub, ist aber nicht zugelassen.

In der EORTC 1317 Phase-II-Studie (CaboGIST) erhielten metastasierte GIST-Patienten bei Krankheitsprogression unter Imatinib und Sunitinib in der Drittlinie Cabozantinib 60 mg oral täglich (n=50). Der primäre Endpunkt der Studie war die PFS-Rate zum Zeitpunkt Woche 12; 24 von 41 (58,5 %) Patienten erfüllten den primären Endpunkt. 7 Patienten (14 %) erreichten eine partielle Remission und 33 Patienten (66 %) eine stabile Erkrankung; nur 9 Patienten (18 %) zeigten eine Krankheitsprogression. Die Krankheitskontrolle lag somit bei insgesamt 80 %. Das mediane PFS betrug 6 Monate. Eine Zulassung wird nicht angestrebt.

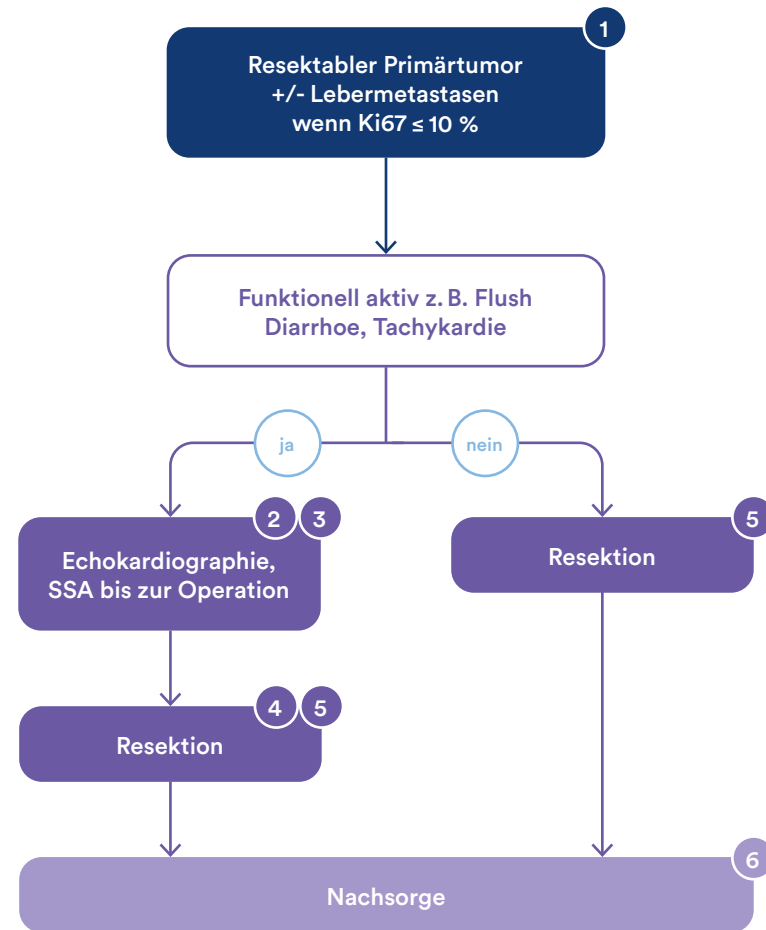
- 11 Re-Biopsie als Option in ausgewählten Fällen.
- 12 Nachsorge-Empfehlungen entspr. ESMO Guidelines 2022: Bildgebung: Abdomen-MRT oder CT
MRT mit dem grossen Vorteil der fehlenden Strahlenexposition
Hohes Risiko während adjuvanter Therapie alle 3-6 Monate
Hohes Risiko ohne adj. Th. alle 3 Monate über 5 Jahre, dann 2x im Jahr
Intermediäres Risiko - alle (3-)6 Monate über 5 Jahre (fehlende ESMO-Angaben)
Niedriges Risiko - Nutzen der Nachsorge unbekannt, evtl. 1-2x/Jahr über 5 Jahre
Sehr niedriges Risiko - Nachsorge wahrscheinlich nicht erforderlich
GIST mit hohem Risiko (ohne adj. Th.) rezidivieren häufig in Jahr 1-3



NET

Resezierbare neuroendokrine Tumore

Systemische Therapie der neuroendokrinen Tumore



- 1** Einteilung der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) nach Primärtumor-Lokalisation:

Foregut: Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas, Lunge
Midgut: Jejunum, Ileum, Appendix, rechtsseitiges Kolon
Hindgut: Kolon transversum, linksseitiges Kolon, Sigma, Rektum.

- 2** Abklärung Endokardfibrose und Frage nach Trikuspidalinsuffizienz und Pulmonalstenose bei funktionell aktiven (Serotonin sezernierenden) Tumoren mittels Echokardiographie. Es wird empfohlen, vor Operation des NET-Primarius die kardiale Symptomatik zu konsolidieren, ggf. ist zunächst eine kardiologische/kardi chirurgische Intervention angezeigt.

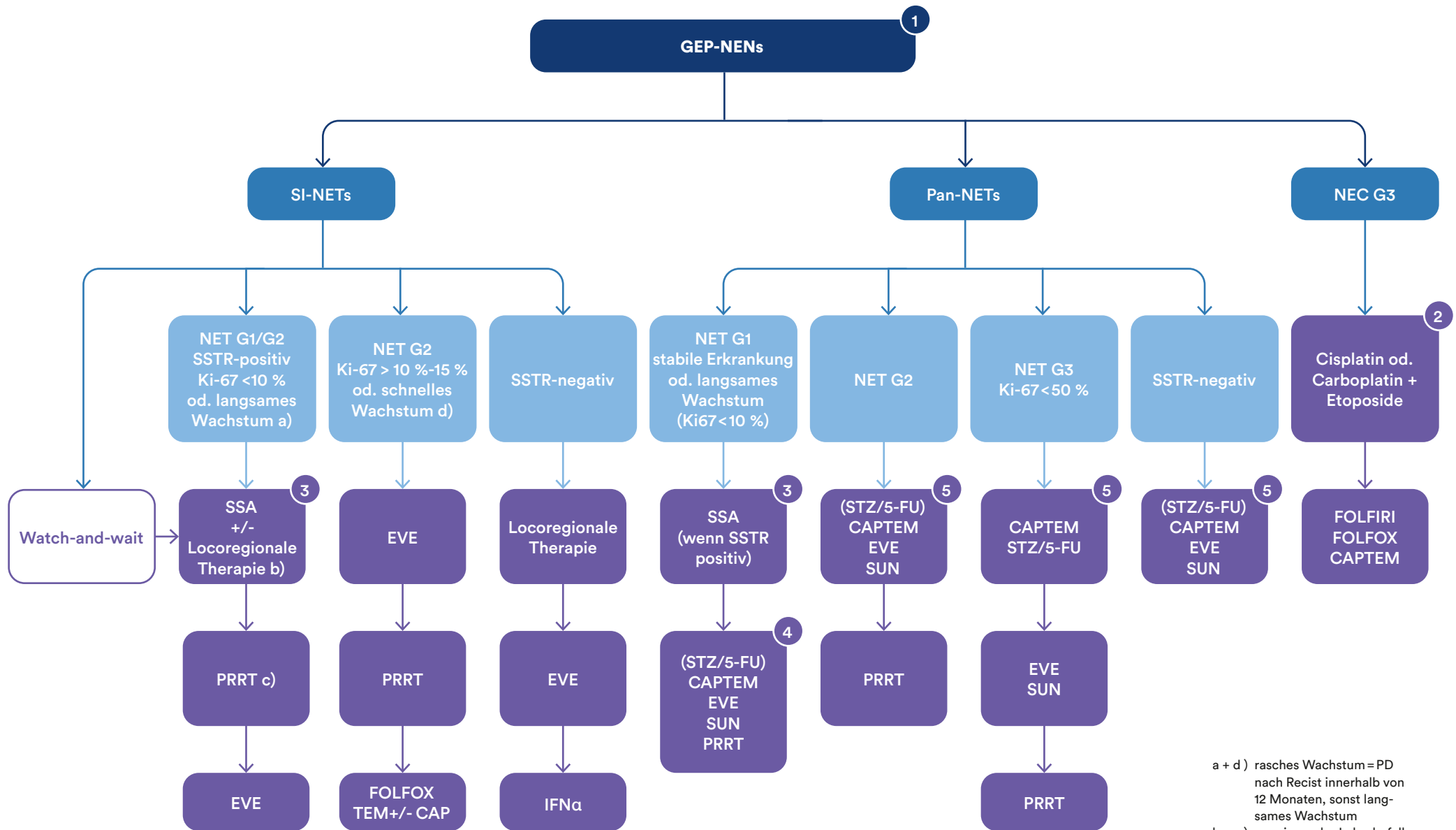
- 3** Patienten mit funktionellem NET (Karzinoid-Syndrom) sollten eine präoperative Therapie (z.B. mit Octreotid 3x 100-200 µg s.c./Tag) für mindestens 14 Tage erhalten, sofern nicht schon mit langwirksamen Somatostatinanaloga behandelt wird. Darüber hinaus ist eine perioperative Octreotid-Therapie angezeigt (intraoperativ 50-100 µg i.v./h je nach Schweregrad des Syndroms).

- 4** Die chirurgische Resektion erreicht bei gut ausgewählten Patienten 5-Jahres-Überlebensraten von 60-80 %. Eine Entfernung des Primärtumors bei Metastasierung wird empfohlen, um potentiellen Komplikationen (Blutung, Stenose, Ileus) vorzubeugen. Es gibt Hinweise auf einen prognostischen Vorteil, der aber nicht sicher belegt ist, insbesondere nicht bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen. Bei stabilen Tumorverhältnissen ist eine Primärtumorresektion zu erwägen. Nach Empfehlungen der ENETS gelten als Mindestanforderung:

Resektabler, gut differenzierter Tumor
Akzeptable Morbidität und Mortalität des Eingriffs
Keine Rechtsherzinsuffizienz
Keine extrahepatischen Metastasen
Keine diffuse Peritonealkarzinose.

- 5** Es fehlen Studiendaten zur adjuvanten Therapie. Watch-and-Wait ist immer eine Option bei langsam wachsenden NET G1. Appendix-NET - 1-2 cm kleine Appendix-NET können als Appendektomie entfernt werden, unabhängig von einem etwaigen Lymphknotenbefall. Eine rechtsseitige Hemikolektomie ist weder primär noch als Nachresektion erforderlich (Nesti et al Lancet Oncol 2023).

- 6** Nachsorge entspr ESMO NET 2020
Klinische US, Tumormarker, CT od. MRT bei jeder Visite.
NET G1/2 2x/Jahr
NET G2 (Ki-67 > 5 %), G3 4x/Jahr
NEC G3 4-6x/Jahr
68-Ga-SSTR-PET/CT nach 1-3 Jahren, falls SSTR pos. in Vor-Bildgebung
(Kleine NET G1 der Appendix oder Rektum: Keine Nachsorge)



a + d) rasches Wachstum = PD nach Recist innerhalb von 12 Monaten, sonst langsames Wachstum
 b + c) vorwiegender Leberbefall

- 1** Die Stratifikationsfaktoren sind nicht prädiktiv, sondern prognostisch. Bei asymptomatischen Patienten mit niedriggradigem Tumor und ohne morphologische Progression wird eine abwartende Haltung empfohlen.

Die lokoregionale Therapie kann als Alternative zu systemischen Therapien bei SI- und Pan-NETs bei ausschließlicher oder vorherrschender Lebererkrankung in Betracht gezogen werden, wenn die extrahepatischen Läsionen stabil sind.

Eine lokoregionale Therapie kann auch bei NET G2-Patienten und fortgeschrittener Erkrankung frühzeitig in Betracht gezogen werden.

- 2** Neuroendokrine Tumoren des Pankreas mit einem Proliferationsindex Ki-67 ≥ 20 % werden in Analogie zu den kleinzelligen Lungenkarzinomen chemotherapiert (Etoposid 130 mg/m² d1-3; Cisplatin 45 mg/m², d2-3; qd29). Alternativ ist nach ESMO-Leitlinie eine Therapie mit Carboplatin/Etoposid möglich (Carboplatin AUC 4-6 d1 und Etoposid 100 mg/m² d1-3; qd22).

Nach den Resultaten einer kleineren Beobachtungsserie kann eine Kombination von Temozolomid +/- Capecitabin als Therapiealternative bei Versagen dieser Kombination gelten (Temozolomid 150-200 mg/m² für 5 Tage alle 4 Wochen mono oder in Kombination mit Capecitabin 1.500 mg/m²/d verteilt auf 2 Tagesdosen d1-14).

Im Fall von NET G3 sind in der Erstlinientherapie 5-FU/Streptozotocin und Temozolomid/Capecitabin etabliert.

Aus retrospektiven Fallserien konnte für FOLFOX und FOLFIRI in der Zweit- und Drittlinientherapie eine ORR um 30 % erhoben werden.

- 3** Bei Pankreas-NET-Patienten mit niedrigem Ki-67 sollte sich die Wahl der medikamentösen Therapie an der Proliferation, Tumorbiologie und -kinetik orientieren. Neben der Chemotherapie sowie Everolimus und Sunitinib kann nach den Daten der CLARINET-Studie eine Therapie mit Lanreotid bis zu einem Ki-67 < 10 % empfohlen werden.

Basierend auf den Daten zur PROMID-Studie wirken SSA antiproliferativ bei Midgut-NET und stellen somit die Erstlinientherapie dar. Hierbei zeigte sich eine Verlängerung der TTP (time to progression) von 6 auf 14,3 Monate durch Octreotid versus Placebo. Als schlechter verträgliche Alternative oder bei Progression als ad-on kann Interferon erwogen werden. Die CLARINET-Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des PFS unter Lanreotid gegenüber Placebo (Caplin et al., 2014). In der Extensionsstudie konnte ein größerer Benefit für Midgut-gegenüber Pankreas-NET gezeigt werden.

Octreotid: Beginn für einige Tage s.c. 50-100 µg/Tag verteilt auf 2-3 Dosen; dann Dauertherapie mit Depotpräparat Octreotid LAR 10-30 mg alle 3-4 Wochen tief i.m. Die etablierte Dosis für die antiproliferative Therapie sind 30 mg Octreotid LAR/Monat.

- 4** Sunitinib wurde bei gut bis mäßig differenzierten (innerhalb 12 Monate vor Studienbeginn) progredienten, überwiegend vorbehandelten Pankreas-NET in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie untersucht und verbesserte signifikant das PFS der Patienten (11,4 vs. 5,5 Monate) in allen Subgruppen. Die Zulassung erfolgte im November 2010.

Everolimus (RAD001) zeigte in einer Phase-III-Studie (RADIANT-3) bei Pankreas-NET mit dokumentierter Progression im Vergleich zu Placebo eine Verlängerung des PFS (11,0 vs. 4,6 Monate). Die Zulassung erfolgte im September 2011. Tumorremissionen sind selten (9 % mit Sunitinib bzw. 5 % mit Everolimus).

In der RADIANT-2-Studie zeigte sich eine Tendenz einer Verlängerung des PFS bei Kombination von Everolimus + Octreotid. In der RADIANT-4-Studie wurde die Überlegenheit von Everolimus versus BSC nachgewiesen (Yao et al., 2016). Eingeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittenen, progredienten, gut differenzierten, nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumoren der Lunge und des GI-Traktes. Das mediane PFS lag bei 11,0 Monaten (95 % CI 9,2-13,3) für Everolimus und 3,9 Monaten (3,6-7,4) in der Placebogruppe. Grad-3- oder -4-Toxizitäten waren insgesamt nicht häufig.

- 5** Immer sequentielle Nutzung aller Therapieoptionen in Betracht ziehen.

Chemotherapie-Protokolle bei gut differenzierten pNET:
 Bevorzugt: Temozolomid/Capecitabin: Capecitabin 1.500 mg/m² p.o. d1-14 Temozolomid 150-200 mg/m²/d, p.o. d10-14; qd29
 Streptozotocin/Doxorubicin: Doxorubicin 50 mg/m² i.v. d1, 22 Streptozotocin 500 mg/m² d1-5; qd43
 Streptozotocin/5-FU: Streptozotocin 500 mg/m² d1-5 5-Fluorouracil 400 mg/m² d1-5; qd43
 XELOX: Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. d1 Capecitabin 2.000 mg/m²/d p.o. d2-15; qd22.

5-FU, 5-Fluorouracil; CAP, Capecitabine; CAPTEM, Capecitabine und Temozolomide; ChT, Chemotherapy; EVE, Everolimus; FOLFIRI, 5-Fluorouracil/Leucovorin/Irinotecan; FOLFOX, 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin; GEP-NEN, Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm; IFN-a, Interferon alpha; NEC, Neuroendocrine carcinoma; NET, Neuroendocrine tumour; ORR, Overall response rate; Pan-NET, Pancreatic neuroendocrine tumour; PRRT, Peptide receptor radionuclide therapy; RECIST, Response evaluation criteria in solid tumours; SI, Small intestinal; SI-NET, Small intestinal neuroendocrine tumour; SSA, Somatostatin analogue; SSTR, Somatostatin receptor; STZ, Streptozotocin; SUN, Sunitinib; TEM, Temozolomide

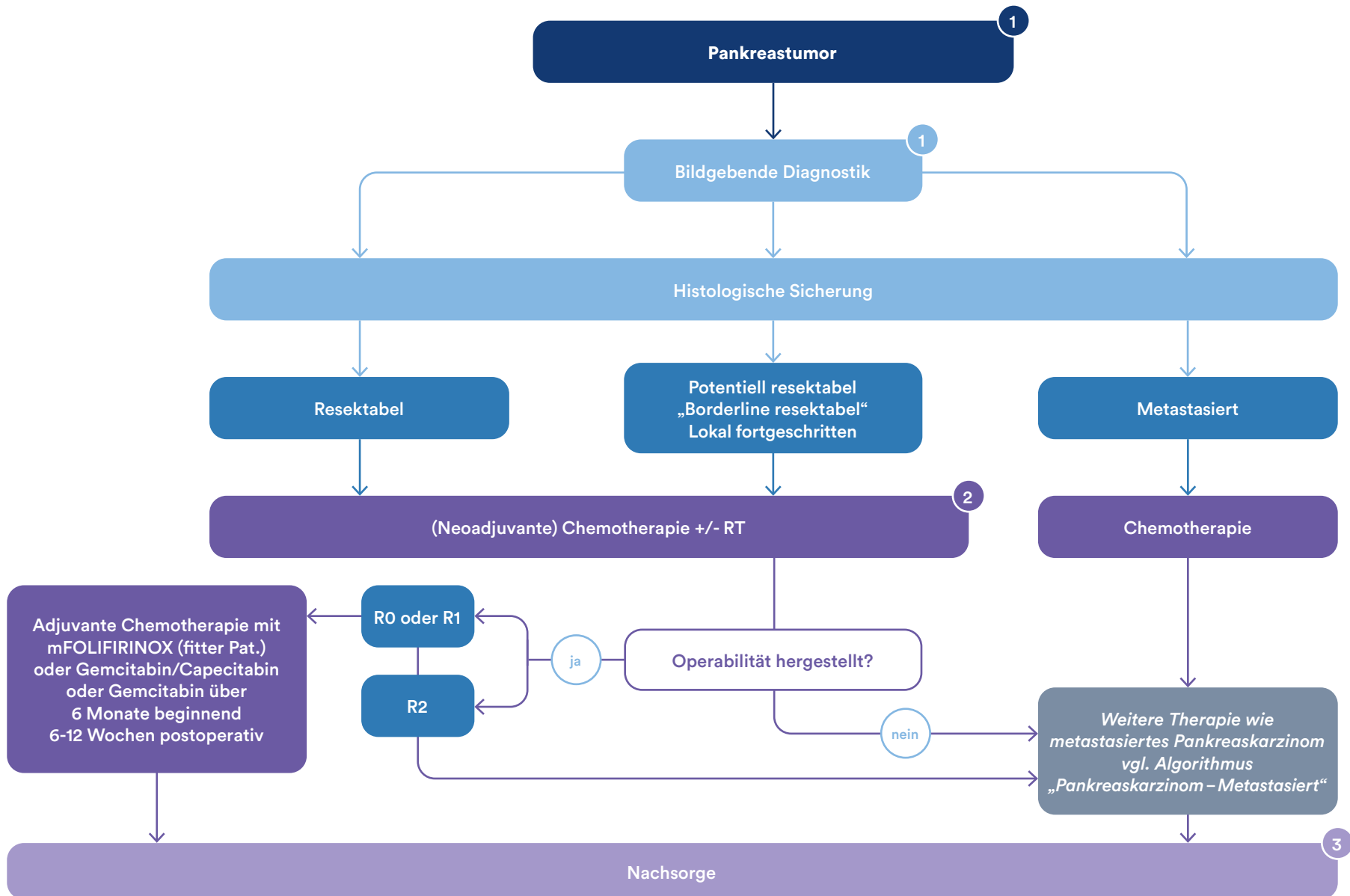




PC

Resektabel oder lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Metastasiertes Pankreaskarzinom



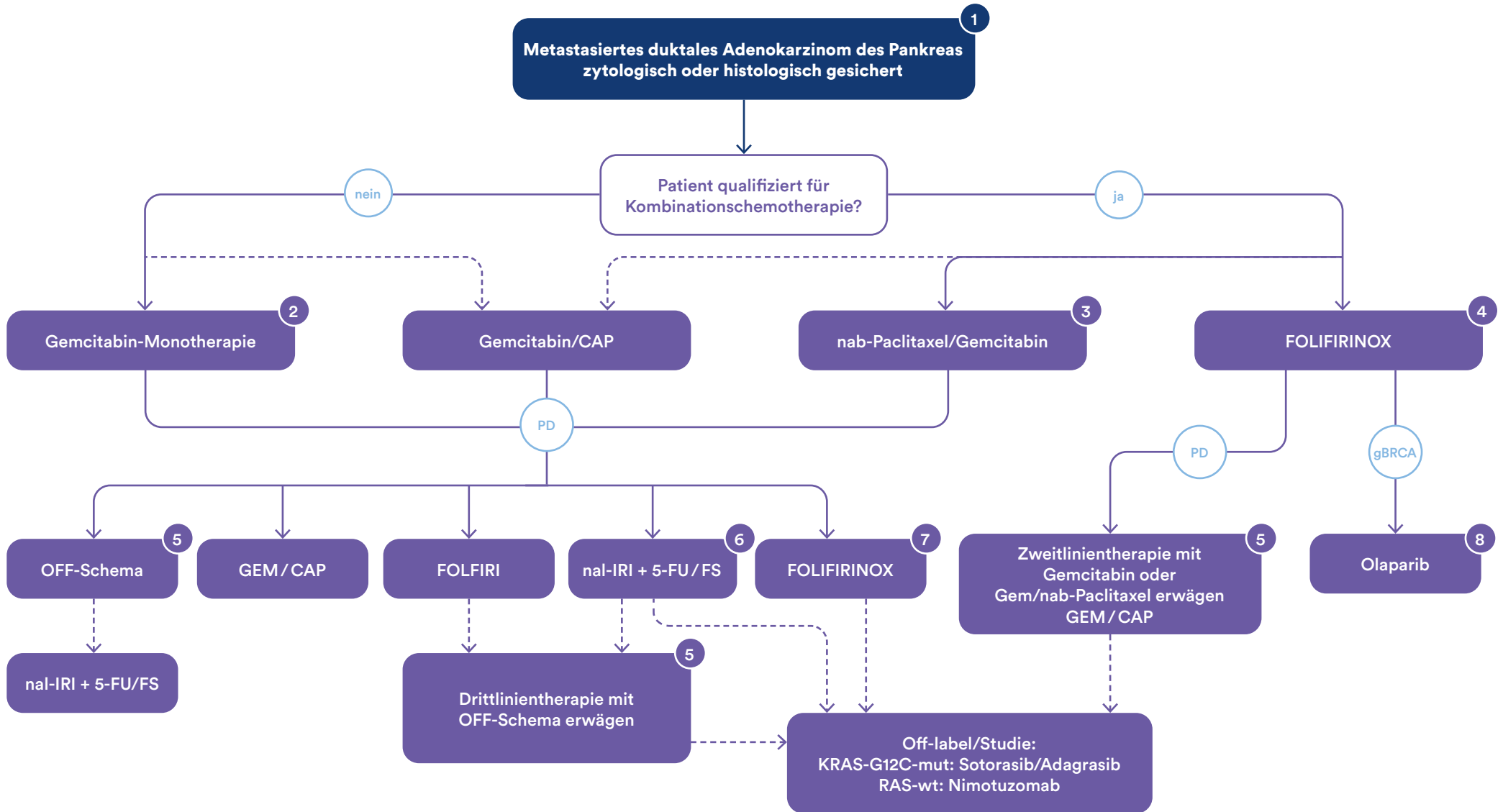
1 Wichtiges Ziel der Diagnostik ist die Klärung, ob eine chirurgische Resektabilität des Tumors möglich erscheint und keine Fernmetastasierung vorhanden ist. Dabei ist besonders auf Infiltrationen des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior zu achten. Die Berührung oder Taillierung der Pfortader durch den Tumor oder eine nachgewiesene kurzstreckige Infiltration dieses Gefäßes stellen heute keine Kontraindikation zur chirurgischen Exploration und potentiellen Resektion dar (simultane Pfortadersegmentresektion ohne Erhöhung der Morbidität). In der neuen S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass der Befund der Bildgebung standardisiert entsprechend der in der NCCN-Leitlinie angegebenen Vorlage bzw. entsprechend dem Konsensuspapier der Deutschen Röntgengesellschaft angegeben werden sollte, um gerade die Unterschiede zwischen klar resektabel, borderline resektabel und lokal fortgeschritten irresektabel zu standardisieren.

Auch die Kategorie borderline resektabel erhält eine zusätzliche Definition in der S3-Leitlinie durch die Ergänzung zu Daten zum Tumormarker CA-19-9 und dem Allgemeinzustand des Patienten – sog. ABC-Kriterien (A=Anatomisch, B=Biologisch, C=konditional) nach Isaji et al. – sodass ein Patient nicht nur anatomisch (A-)borderline, sondern auch biologisch (B-) oder konditional (C-)borderline resektabel sein kann.

2 Aufgrund der relativ hohen Ansprechraten, der Verbesserung des Gesamtüberlebens empfehlen wir die Chemotherapie als primäre Therapie. Die primäre chirurgische Resektion bleibt eine Option. Das radiologische Ansprechen ist häufig schlechter als der intraoperative Befund, weswegen die chirurgische Exploration bei einigen Patienten wichtig ist. Die kontrovers diskutierten Daten der PREOPANC-Studie zeigen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten, die eine prä-operative Chemo-Radiotherapie erhalten haben. (Versteijne et al. J Clin Oncol 2022)

Ein Schweizer Register für operable Patienten mit Pankreaskarzinom ist in Vorbereitung.

3 S3 Leitlinie zum Pankreaskarzinom (Konsensbasierte Empfehlung): „Nach kurativer Resektion: Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm kann beim Pankreaskarzinom stadienunabhängig nicht empfohlen werden.“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 5) Abweichend von dieser Empfehlung findet häufig eine Nachsorge mit Tumormarker und Bildgebung 2-4x / Jahr statt.



- 1** Die Diagnose eines Pankreaskarzinoms muss immer zytologisch, besser histologisch gesichert werden. Erst dann lässt sich ein klarer Behandlungsplan entwickeln. Bei mechanischen Komplikationen des Tumors (Magenausgangsstenose/Duodenalstenose/Cholestase) kann bei hinreichend gutem Allgemeinzustand unter palliativen Gesichtspunkten, eine chirurgische Doppelbypassoperation (Gastro-Jejunostomie +/- Hepatico-Jejunostomie) erwogen werden. Zusätzlich kann eine PEG-Anlage erfolgen. 4-7 % aller duktales Adenokarzinome des Pankreas beherbergen BRCA-Keimbahnmutationen (germline BRCA1- und/oder BRCA2-Mutation (gBRCAm)). Man weiß, dass diese Patienten von einer Platin-basierten Therapie profitieren. Es gab bereits vielversprechende Phase-I-Daten mit dem PARP-Inhibitor Olaparib beim Pankreaskarzinom. In der aktuell auf dem ASCO 2019 durch Hedy L. Kindler vorgestellten POLO-Studie konnte dies nun auf Phase-III-Level bestätigt werden (LBA4: Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy (PBC) in patients (pts) with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC): Phase III POLO trial.) Im Rahmen dieser Studie erfolgte nach ≥ 16 Wochen einer firstline Platin-basierter Chemotherapie bei Patienten ohne Tumorprogression (CR, PR oder SD) die Gabe von Olaparib 300 mg bid. Der primäre Endpunkt, das PFS, wurde im Vergleich zu Placebo quasi verdoppelt (mPFS 7,4 vs. 3,8 Monate; HR=0,53; p=0,0038). Dies übertrug sich allerdings nicht auf das Gesamtüberleben (OS). Es zeigte sich somit eine positive Studie durch einen deutlichen klaren PFS-Vorteil. Unklar ist aktuell, weshalb das verlängerte PFS unter Olaparib nicht zu einem OS-Vorteil führt. Eine BRCA-Keimbahnmutationstestung vor Platin-basierter Erstlinientherapie (FOLFIRINOX) eröffnet die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie. Organoid-Studie evaluieren (Laparoskopie zur Gewebegewinnung nötig)
- 2** Gemcitabin 1.000 mg/m² über 30-min-Infusion d1, 8, 15; qd29. Die Therapie wird in der Regel bis zum Progress fortgeführt.
- 3** Die Daten der MPACT-Studie (van Hoff NEJM 2013) in der nab-Paclitaxel/Gemcitabin vs. Gemcitabin bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom in Phase III verglichen wurden zeigen, dass die Kombination dem alleinigen Gemcitabin hinsichtlich des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens überlegen waren. Ebenso konnte eine hohe Remissionsrate von 23 % vs. 7 % gezeigt werden. Das Toxizitätsprofil ist günstiger als FOLFIRINOX. Die Zulassung in Deutschland für die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms erfolgte im Januar 2014.
- 4** Das FOLFIRINOX-Schema konnte in einer Phase-III-Studie (PRODIGE4/ACCORD11-Studie) gegenüber Gemcitabin die Ansprechrate, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessern (Conroy NEJM 2011). Allerdings ist FOLFIRINOX deutlich toxischer als Gemcitabin und kommt daher nur bei entsprechender Patienten-selektion in Frage: ECOG PS 0-1, Alter < 75 Jahre, Bilirubin < 1,5x des Normwertes, keine KHK oder Herzinfarkt in den letzten 12 Monaten. FOLFIRINOX: Oxaliplatin 85 mg/m², Irinotecan 180 mg/m², Folsäure 400 mg/m², + 5-FU 400 mg/m² Bolus und 2.400 mg/m² 46-h-Infusion, jeweils d1; qd15. Bei 43 % der Patienten im FOLFIRINOX-Arm wurde G-CSF eingesetzt.
- 5** Durch die CONKO-003-Studie stehen Daten einer randomisierten Studie zur Verfügung, die den Wert einer Zweitlinientherapie belegen. Patienten mit metastasiertem therapierefraktärem Pankreaskarzinom erhielten zunächst Oxaliplatin/5-FU(24 h)/Folsäure (OFF) oder Best Supportive Care (BSC), später wurde der BSC-Arm in 5-FU(24 h)/Folsäure als Zweitlinientherapie geändert. Die OFF-Kombination war der alleinigen Behandlung mit 5-FU/Folsäure bzw. BSC im Bezug auf das Gesamtüberleben signifikant überlegen. Nach Versagen einer Erstlinientherapie sollte bei ausreichendem Allgemeinzustand eine Zweitlinientherapie angeboten werden. Durch die neuen Behandlungsoptionen in der Primärtherapie (nab-Paclitaxel + Gemcitabin, FOLFIRINOX oder Gemcitabin +/- Erlotinib) ergeben sich mehr Behandlungsequenzen. Nach einer Gemcitabin mono oder Kombinationstherapie ist das OFF-Schema eine geeignete Zweitlinientherapie. Paclitaxel mono wöchentlich eignet sich als Drittlinientherapie, wenn die Therapieoption in den Vorbehandlungen noch nicht genutzt wurde. Nach FOLFIRINOX sollte eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Gemcitabin in Erwägung gezogen werden.
- 6** FOLFIRI / nal-IRI + 5-FU/FS Seit dem 14. Oktober 2016 ist nal-IRI in Europa zugelassen zur Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas in Kombination mit Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV) bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie fortgeschritten ist. Die Zulassung basiert auf Ergebnissen der globalen, offenen, Phase-III-Studie NAPOLI-1. In der dreiarmligen Studie erhielten 417 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und Gemcitabin-haltiger Vorbehandlung randomisiert eine Monotherapie mit nal-IRI, die Kombination 5-FU/LV oder alle drei Substanzen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die NAPOLI-1-Studie

wurde laut Protokoll mit nal-IRI Mono vs. 5-FU/LV gestartet und nach Vorliegen von Sicherheitsdaten zur Kombination von nal-IRI + 5-FU/LV um den 3. Arm mit nal-IRI + 5-FU/LV erweitert. In dem Vergleich wurden 151 Patienten unter nal-IRI sowie 149 Patienten unter 5-FU/LV in beiden Studienprotokollen ausgewertet. Der nal-IRI + 5-FU/LV-Arm (n=117) wurde nur mit Patienten im 5-FU/LV-Arm verglichen, die nach der Protokollerweiterung rekrutiert wurden (n=119). Die Patientencharakteristika der ITT-Population war zwischen den Armen ausgeglichen: Die Patienten waren im Median 62-63 Jahre alt und hatten nal-IRI in der Mehrheit (53 %-56 %) als Zweitlinientherapie erhalten. Ein Drittel der Patienten war bereits mit zwei oder mehr Therapielinien für die metastasierte Erkrankung behandelt worden. Zudem hatten 13 % der Patienten beider Studienarme die Gemcitabin-Behandlung im neo-adjuvanten, adjuvanten oder lokal fortgeschrittenen Setting erhalten. Das mediane OS wurde durch die Zugabe von nal-IRI zu 5-FU/LV von 4,2 auf 6,1 Monate verlängert (HR stratifiziert 0,57; p=0,012).

- 7** In ausgewählten Fällen kann eine Behandlung mit FOLFIRINOX nach der Progression auf eine Gemcitabin-basierten Erstlinientherapie erwogen werden.
- 8** Für die Erhaltungstherapie erwachsener Patienten mit einer germline BRCA-Mutation (gBRCA) bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-basierter Chemotherapie in der Erstlinie nicht fortgeschritten ist, steht eine Erhaltungstherapie mit Olaparib (300 mg (2x 150 mg Tabletten) 2x täglich) auf Basis der Phase-III-Studie POLO zur Verfügung (Golan et al., N Engl J Med 2019). In der Studie startete die Maintenance 4-8 Wochen nach der letzten Dosis der Firstline-Chemotherapie. Vor Einleitung der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Patienten mit gBRCA1/2-mutiertem metastasierten Adenokarzinom des Pankreas muss eine schädigende oder vermutet schädigende gBRCA1/2-Mutation bestätigt werden. Der gBRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen.

Eine humangenetische Beratung wird empfohlen.

Dabei ist im Besonderen auf die Korrelation zwischen Paclitaxel-Clearance und Gesamtbilirubin im Blut zu achten (siehe Fachinformation). Schema: nab-Paclitaxel 125 mg/m², Gemcitabin 1.000 mg/m², jeweils d1, 8, 15; qd29. Abraxane/Gemcitabine/FOLFOX ist eine Option gem Sequence-Studie (ASCO 2022)



RC

Rektumkarzinom – Sehr frühes Stadium

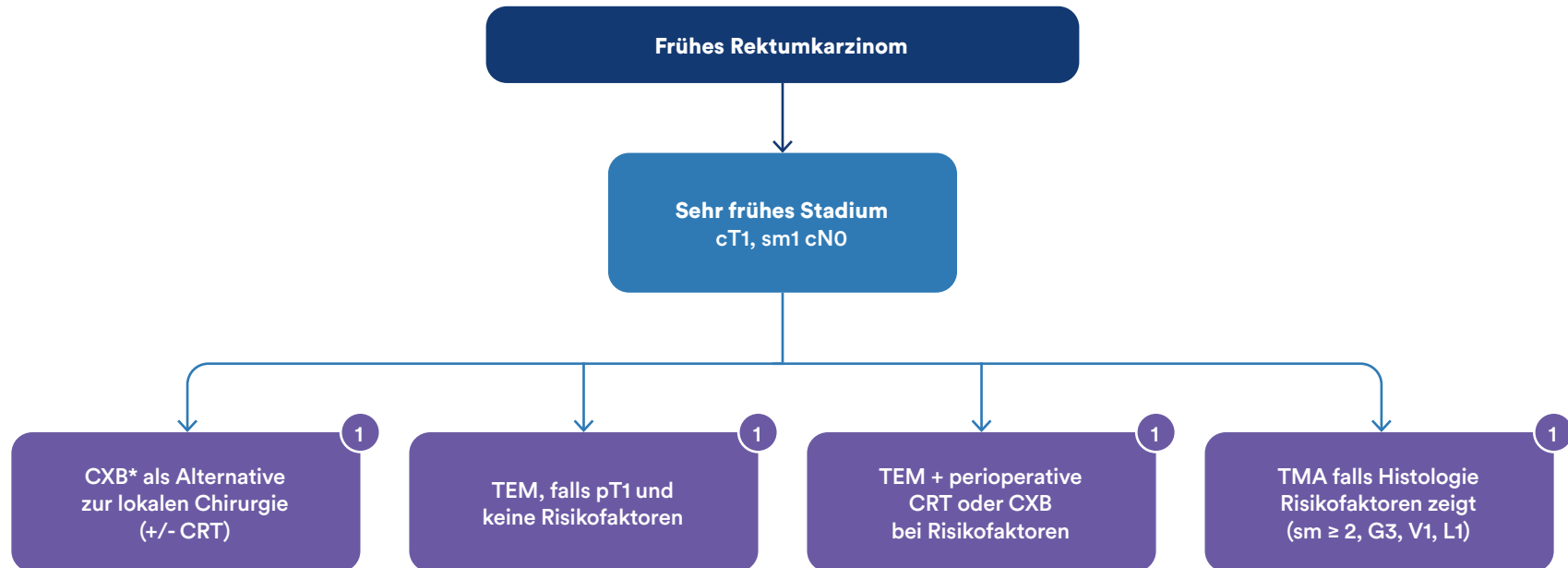
Rektumkarzinom – Frühes Stadium

Rektumkarzinom – Intermediäres Stadium

Rektumkarzinom – Lokal fortgeschrittenes Stadium

Rektumkarzinom – Fortgeschrittenes Stadium

Rektumkarzinom – Frühe maligne Läsionen

**1** Optionen:

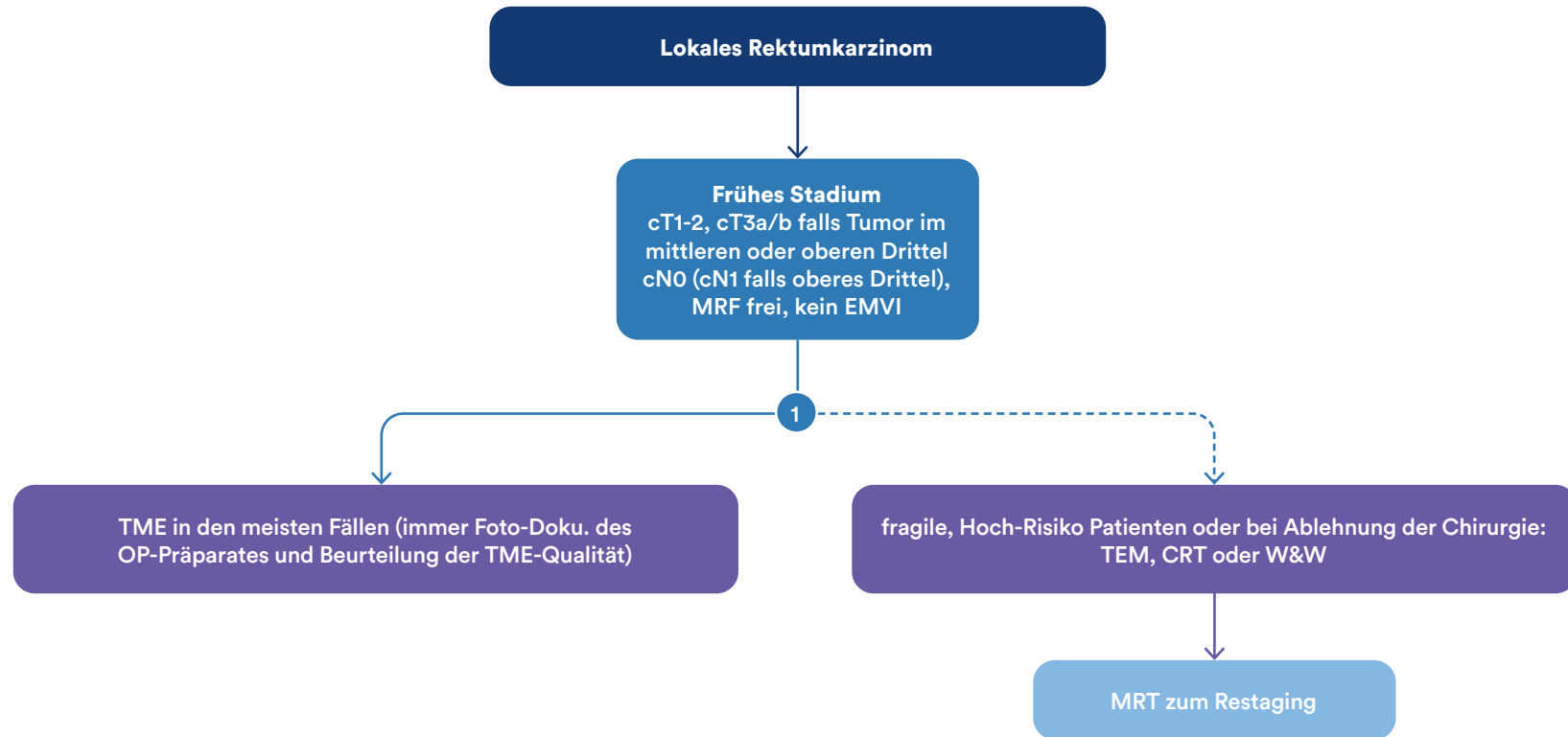
primäre, definitive CXB wenn Tumorsitz < 10cm ab ano
adjuvante CXB bei Vorliegen von Risikofaktoren

* CXB: Contact X-Ray Brachytherapy („Papillon“)

Nachsorge:

https://sgssg.ch/fileadmin/user_upload/Empfehlungen/smf_09114_de.pdf

Bei Organerhaltung: Tastuntersuchung, Endoskopie, Rektum/Becken-MRT
3-4x/Jahr in Jahr 1-2, dann 2x/Jahr über 5 Jahre (s.a. Fokas et al Nature Reviews 2021)



1 Tumorboardentscheidung
„Informed decision“ mit dem Patienten

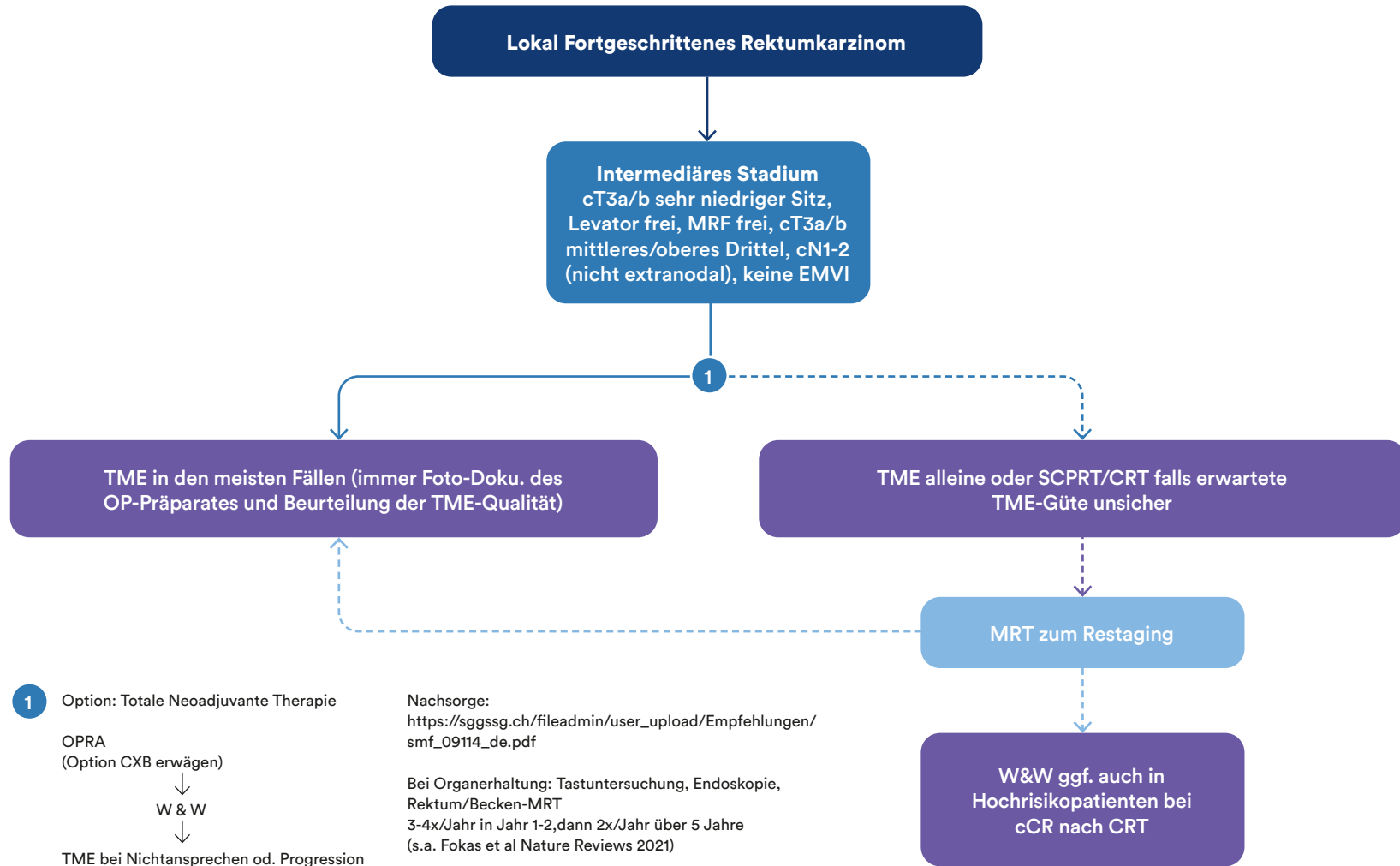
Optionen:

- Immer Option CXB erwägen
- T1-2 CXB
- Falls N+:
 - OPRA Trial
5x5 Gy oder
Chemoradiotherapie
(oder total neoadjuvante Therapie)
 - OPERA Trial: Chemoradiotherapie+Boost+CXB

Nachsorge:

https://sggsg.ch/fileadmin/user_upload/Empfehlungen/smf_09114_de.pdf

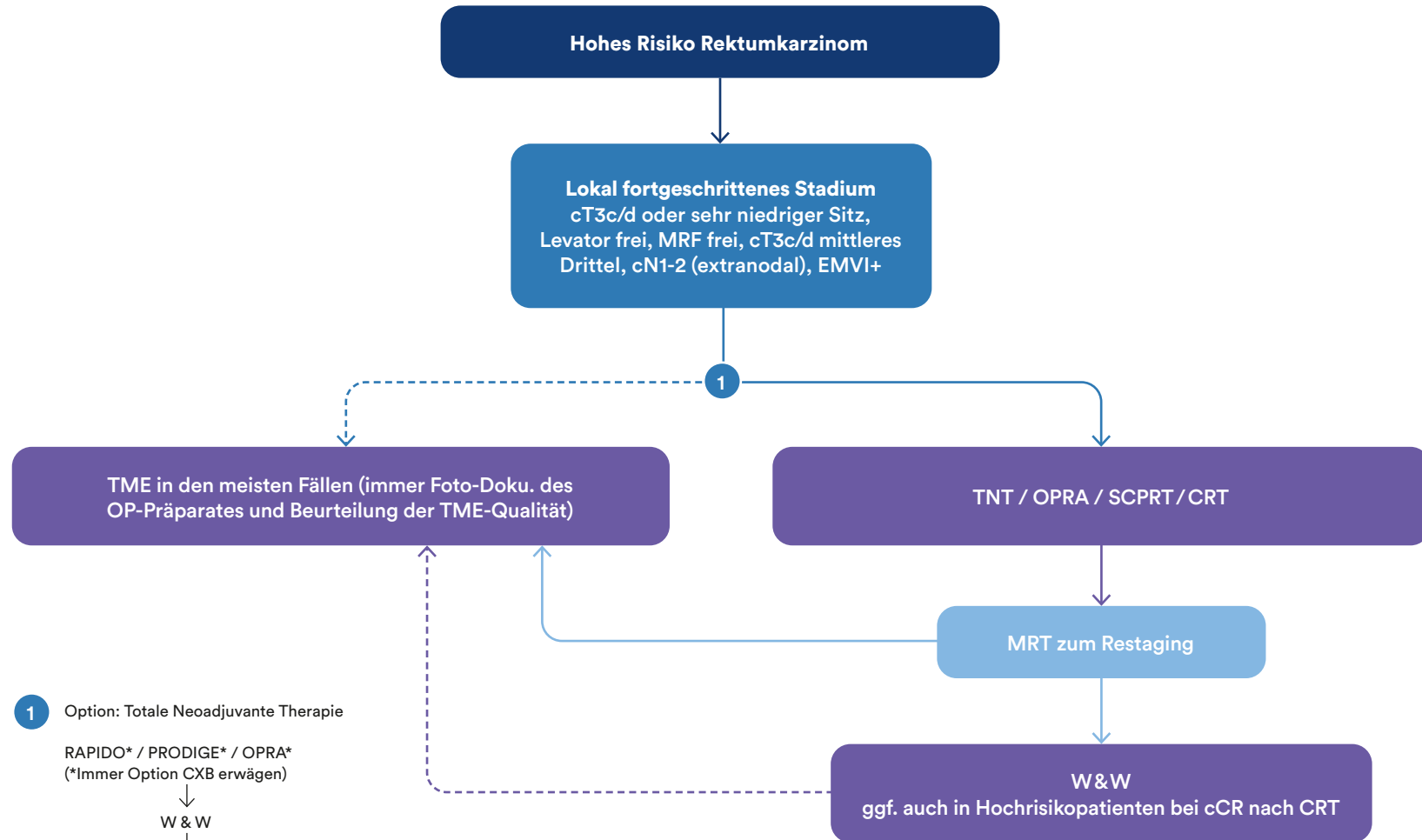
Bei Organerhaltung: Tastuntersuchung, Endoskopie, Rektum/Becken-MRT
3-4x/Jahr in Jahr 1-2, dann 2x/Jahr über 5 Jahre (s.a. Fokas et al Nature Reviews 2021)



1 Option: Totale Neoadjuvante Therapie
OPRA
(Option CXB erwägen)
↓
W & W
↓
TME bei Nichtansprechen od. Progression

Nachsorge:
https://sggssg.ch/fileadmin/user_upload/Empfehlungen/smf_09114_de.pdf

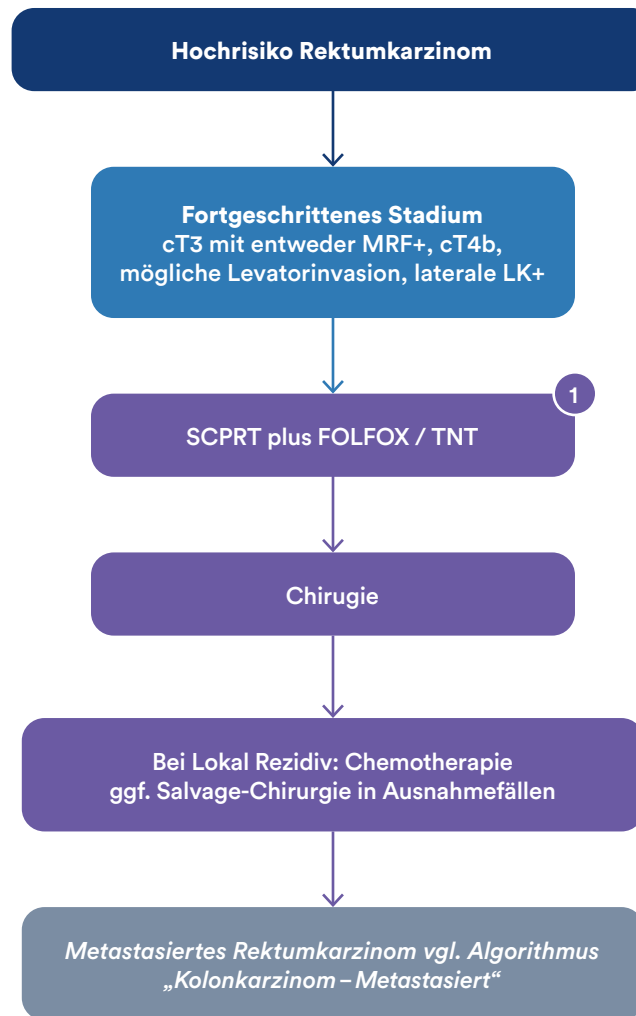
Bei Organerhaltung: Tastuntersuchung, Endoskopie,
Rektum/Becken-MRT
3-4x/Jahr in Jahr 1-2, dann 2x/Jahr über 5 Jahre
(s.a. Fokas et al Nature Reviews 2021)



1 Option: Totale Neoadjuvante Therapie
 RAPIDO* / PRODIGE* / OPRA*
 (*Immer Option CXB erwägen)
 ↓
 W & W
 ↓
 TME bei Nichtansprechen od. Progression

Nachsorge:
https://sggssg.ch/fileadmin/user_upload/Empfehlungen/smf_09114_de.pdf

Bei Organerhaltung: Tastuntersuchung, Endoskopie, Rektum/Becken-MRT
 3-4x/Jahr in Jahr 1-2, dann 2x/Jahr über 5 Jahre (s.a. Fokas et al Nature Reviews 2021)

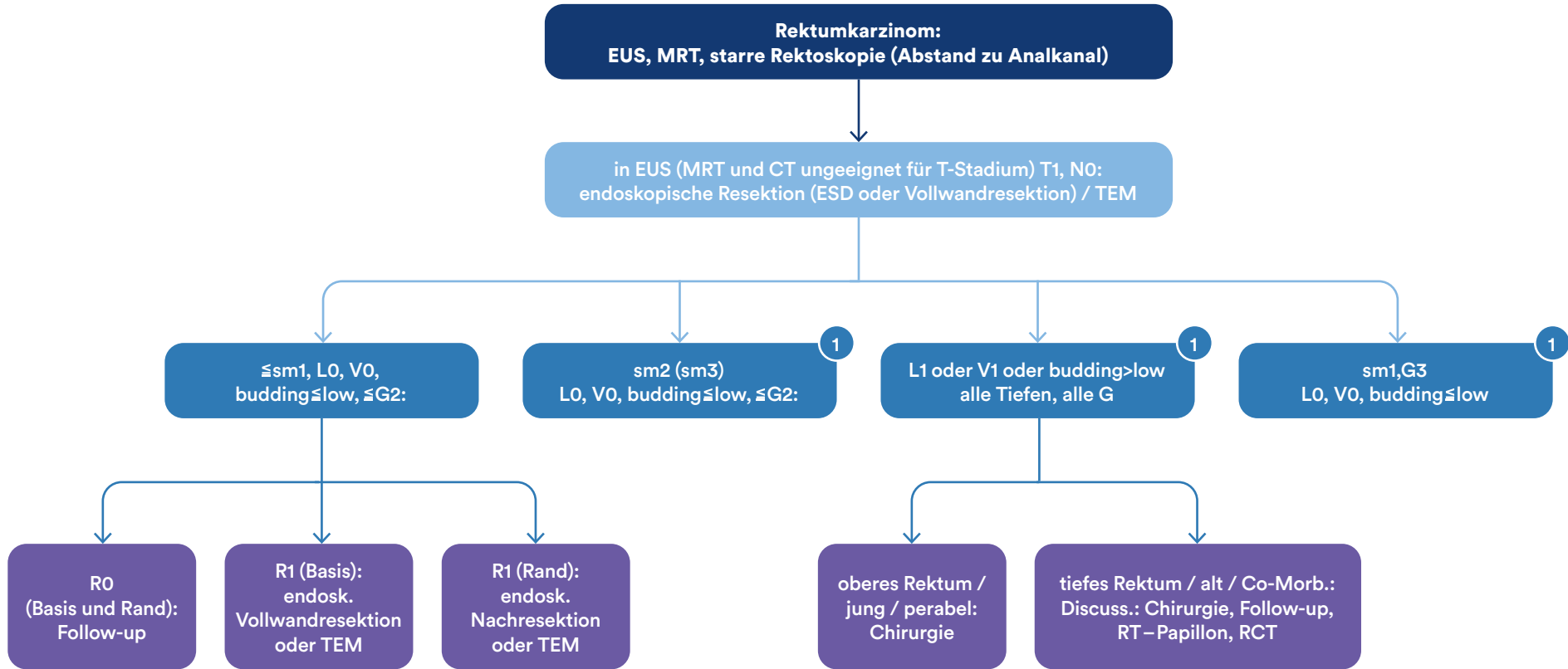


1 Option: Totale Neoadjuvante Therapie
 RAPIDO* / PRODIGE*
 (*Immer Option CXB erwägen)
 ↓
 W & W
 ↓
 TME bei Nichtansprechen od. Progression

Nachsorge:
https://sggssg.ch/fileadmin/user_upload/Empfehlungen/smf_09114_de.pdf

Bei Organerhaltung: Tastuntersuchung, Endoskopie, Rektum/Becken-MRT
 3-4x/Jahr in Jahr 1-2, dann 2x/Jahr über 5 Jahre (s.a. Fokas et al Nature Reviews 2021)

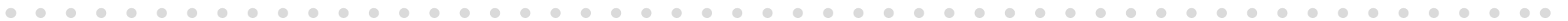




1 bei >sm1, L1, V1, G3, Budding>1: gilt nach den aktuellen guidelines: Chirurgie, das härteste Kriterium dafür scheint nach aktuellen Daten L1, V1 o budding>low zu sein. V.a. die Eindringtiefe als alleiniger Risikofaktor steht stark zur Diskussion. V.a. beim tiefen Rektumkarzinom muss das in Betracht gezogen werden.

TEM - transanale endoskopische Mikrochirurgie

N+: Bei N+ (EUS, CT, MRT, PET) und ≤sm1, L0, V0, budding≤low, ≤G2 sollte man versuchen die Diagnose mittels EUS FNB zu erhärten.



Impressum

Ursprünglicher Herausgeber Therapiealgorithmen Onkologie

Prof. Salah-Eddin Al-Batran,
Prof. Ralf-Dieter Hofheinz,
PD Dr. Thorsten Oliver Götze

Herausgeber der Schweizer Version

Gastrointestinales Tumorzentrum Zürich (GITZ)
c/o OnkoZentrum Zürich
Seestrasse 259
8038 Zürich
Schweiz

CEO

Dr. Daniel Helbling, GITZ Präsident

Kontakt

Telefon + 41 44 209 25 23
E-Mail tumorboard.gitz@hin.ch
Web www.gitz.ch

Verantwortlich für den Inhalt

Dr. med. Daniel Helbling, Schweiz
PD Dr. med. Michael Montemurro, Schweiz

Mitwirkende für den Inhalt

Cristina Picardi, Alexander Siebenhühner, Andreas Rickenbacher, Marco Bernardi, Christian Eugen Oberkofler, Franc Hetzer, Hasan Kulaksiz, Jan Schmidt, Meinrad Mannhart, Panagiotis Samaras Michael Doulberis, Peter Bauerfeind, Saskia Hendrich, Sören Siegmund, Paul Schneider

Haftungsausschluss

Eine Haftung für die Richtigkeit der Veröffentlichung kann trotz sorgfältiger Prüfung durch die Redaktion, vom Verleger und Herausgeber nicht übernommen werden. Alle Angaben zu Medikamenten, diagnostischen Tests oder Behandlungsverfahren werden von der Redaktion gründlich geprüft. Dosierungen, Anwendungsformen und die Zulassungslage von Medikamenten muss der Anwender trotzdem im Einzelfall überprüfen.

Copyright

Die in dieser wissenschaftlichen Publikation veröffentlichten Inhalte sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, sind vorbehalten. Jegliche Verwertung ausserhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne schriftliche Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar.

Gestaltung und Umsetzung der Publikation

medtoday Switzerland, E-Mail: info@medtoday.ch
www.medtoday.ch

Diese Publikation wurde mit finanzieller Unterstützung und ohne jeglichen Einfluss auf den Inhalt unterstützt von:
Astrazeneca, Incyte, Eli Lilly, Merck, MSD, Servier, Roche

