



**Gastrointestinales
Tumornetzwerk Zürich**

Ihr unabhängiges Expertengremium.

GIOS

GastroIntestinal Oncology Standards

Liebe Leserinnen und Leser,

Die 3. Auflage der Gastrointestinal Oncology Standards (GIOS) dient als strukturierte Arbeitsgrundlage für die onkologische Versorgung von Patient:innen mit gastrointestinalen Tumorerkrankungen in der Schweiz.

Die ursprüngliche Konzeption basiert auf den bewährten Therapiealgorithmen Onkologie aus Deutschland. Für die aktuelle Überarbeitung wurden zusätzlich die jeweils gültigen Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), Onkopedia sowie der NCCN Guidelines berücksichtigt.

Basierend auf diesen Ressourcen haben wir eine für die Schweiz adaptierte schematisierte Richtlinie erstellt. Ein zentrales Anliegen dieser Überarbeitung war es, auch Fachexpert:innen ausserhalb des bestehenden Netzwerks in die Erarbeitung einzubeziehen, um eine breite fachliche Abstützung der Empfehlungen sicherzustellen.

Wir möchten uns bei allen Mitwirkenden bedanken, die durch ihre wertvollen Beiträge und kritischen Überlegungen zur Entstehung dieses Handbuchs beigetragen haben. Die GIOS sollen zur weiteren Standardisierung und Optimierung der onkologischen Versorgung in der Schweiz beitragen.

Beste Grüsse

Daniel Helbling, Präsident GITZ

Gina Tagliaferri, Geschäftsführerin GITZ

Prozessverantwortliche Koordinatoren
Gastrointestinales Tumornetzwerk Zürich (GITZ),
Seestrasse 259, 8038 Zürich

Inhaltsverzeichnis

ESC/GC

GIST

HCC

CCC

Legende	8
Abkürzungsverzeichnis	9
Primärtherapie beim Plattenepithelkarzinom	13
Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Inoperable oder metastasierte Stadien	14
Ösophaguskarzinom (Adenokarzinom) – Frühe maligne Läsionen	16
Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Frühe maligne Läsionen	17
Magenkarzinom und AEG – Lokalisierte, resektable Stadien	18
Magenkarzinom und AEG – Metastasierte oder irresektable Stadien	20
Gastrointestinale Stromatumoren	24
Hepatozelluläres Karzinom: BCLC-Staging-System	28
Systemische Therapie für das fortgeschrittene HCC – Hepatozelluläres Karzinom	32
Gallenwegskarzinom – Gallenblasenkarzinom	36

PC NET CRC

RC

AC

Resektable oder lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom	42
Metastasiertes Pankreaskarzinom	44
<hr/>	
Resezierbare neuroendokrine Tumore	48
Systemische Therapie der nicht primär resektablen metastatischen neuroendokrinen Tumore	55
<hr/>	
Kolonkarzinom – Stadium II mit Risikofaktoren	54
Kolonkarzinom – Stadium III	56
CRC resektabel oder potentiell resektabel Metastasierung	59
Kolonkarzinom – Stadium IV – nicht resektabel	60
Kolonkarzinom – Stadium IV – Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie	61
Kolonkarzinom – Stadium IV – Zweitlinientherapie	62
Kolonkarzinom – Stadium IV – ab Drittlinientherapie	63
Kolonkarzinom – Frühe maligne Läsionen	64
<hr/>	
Rektumkarzinom – Organerhalt: Mittleres / distales Drittel, selekt. oberes Drittel MSS	68
Rektumkarzinom – MSS, geplante Resektion, Oberes Drittel (12–16 cm ab ano)	69
Rektumkarzinom – MSS, geplante Resektion, Mittleres Drittel (6–12 cm ab ano)	70
Rektumkarzinom – MSS, geplante Resektion, Unteres Drittel (0–6 cm ab ano)	71
<hr/>	
Analkanalkarzinom (Plattenepithelkarzinom)	76
Analrandkarzinom	77
<hr/>	
Impressum	80

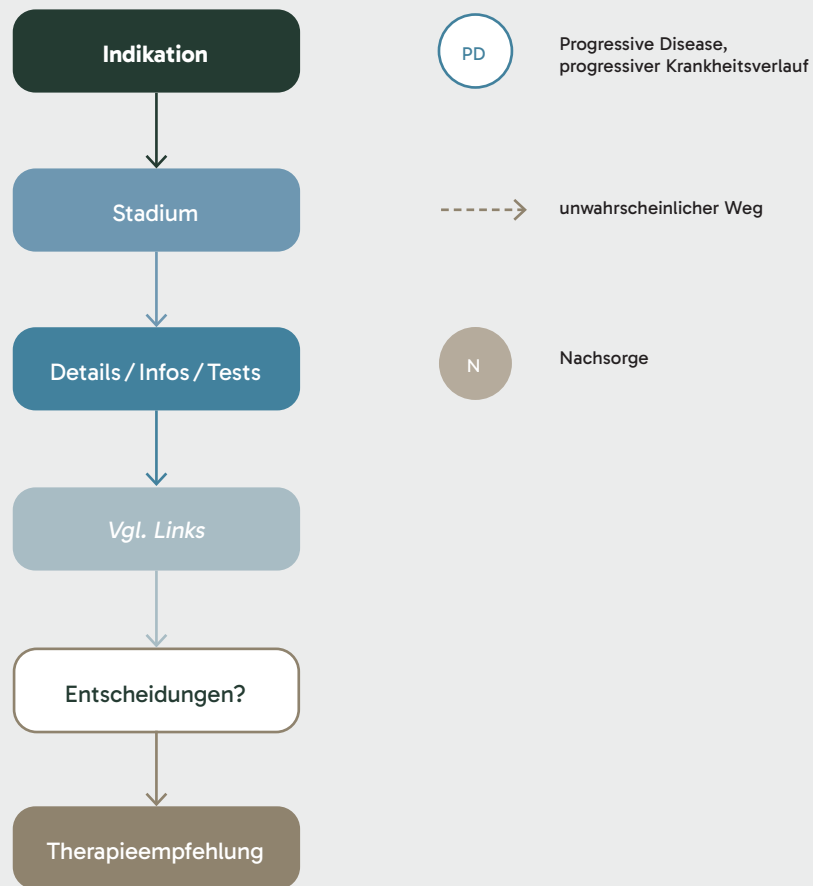
Autoren

Nachname	Vorname	Institution	Rolle	Mitwirkung bei folgenden Themen
Helbling	Daniel	Onkozentrum Zürich, GITZ	Autor, Verantwortung HCC, CCC	Alle
Hendrich	Saskia	Onkozentrum Zürich, GITZ	Autorin, Verantwortung PC, NET	Alle
Montemurro	Michael	Clinique de Genolier, GITZ	Autor, Verantwortung GIST	Alle
Picardi	Cristina	Hirslanden / Bethanien, GITZ	Autorin, Verantwortung RC, AC	Alle
Siebenhüner	Alexander	KHO Klinik für Hämatologie & Onkologie, GITZ	Autor, Verantwortung ESC/GC	ESC/GC, CRC
Weisshaupt	Christian	Onkozentrum Zürich, GITZ	Autor, Verantwortung CRC	Alle
Bickmann	Julia Katharina	Genetikpraxis in DE, GITZ	Autorin	Alle
Doulberis	Michael	Universitätsspital Zürich, GITZ	Autor	Alle
Ganten	Tom	Gastroklinik AG, GITZ	Autor	Alle
Gingert	Christian	Viszeralchirurgie Bellaria, GITZ	Autor	CRC, RC, AC
Gutzwiller	Jean-Pierre	MagenDarm Thalwil AG, GITZ	Autor	Alle
Hetzer	Franc	Viszeralchirurgie Bellaria, GITZ	Autor	Alle
Huber	Urs	GITZ	Autor	HCC, CCC
Kulaksiz	Hasan	Gastroklinik AG, GITZ	Autor	Alle
Najafi	Arash	IRZ Interventionelle Radiologie Zürich, GITZ	Autor	Alle
Oberkofler	Christian Eugen	Vivevis, GITZ	Autor	Alle
Rickenbacher	Andreas	Vivevis, GITZ	Autor	Alle
Schadde	Erik	Chirurgisches Zentrum Zürich, GITZ	Autor	Alle
Schmidt	Jan	Swiss Surgery, GITZ	Autor	Alle
Siegmund	Sören Volker	Gastro-Praxis Zürich, GITZ	Autor	Alle
Völler	Tom	Gastroklinik AG, GITZ	Autor	Alle

Autoren

Nachname	Vorname	Institution	Rolle	Mitwirkung bei folgenden Themen
Aigner	Felix	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz	Gast-Review	AC
Arthur	Sun Myint	The Clatterbridge Cancer Center, Liverpool	Gast-Review	RC
Bastian	Sara	Kantonsspital Graubünden, Chur	Gast-Review	HCC, CCC
Dabbagh-Schmidt	Ralia	Swiss Surgery, Zürich	Gast-Review	HCC, CCC
De Rougemont	Olivier	ODR-Chirurgie, Zürich	Gast-Review	HCC, CCC
Digklia	Antonia	CHUV Centre Hospitalier Universitaire Vaudois	Gast-Review	HCC, CCC
Galle	Peter R.	Universitätsmedizin Mainz	Gast-Review	HCC
Hofmann	Christina	KHO Klinik für Hämatologie & Onkologie, Zürich	Gast-Review	HCC, CCC
Köberle	Dieter	Claraspital Basel	Gast-Review	CRC
Kobe	Adrian	Universitätsspital Basel	Gast-Review	HCC, CCC
Lordick	Florian	Universitätsklinikum Leipzig	Gast-Review	ESC/GC
Mittler	Jens	Universitätsmedizin Mainz	Gast-Review	HCC
Pratschke	Johann	Charité Berlin	Gast-Review	CCC
Pyra	Martin	KHO Klinik für Hämatologie & Onkologie, Zürich	Gast-Review	HCC, CCC
Reig	Maria	Clinic Barcelona	Gast-Review	HCC
Schmidt	Elisabeth	Kantonsspital Baden	Gast-Review	HCC, CCC
Schneider	Paul Magnus	Chirurgisches Zentrum Zürich	Gast-Review	ESC/GC, HCC, CCC
Vogel	Arndt	University of Toronto	Gast-Review	CCC

Legende



Abkürzungsverzeichnis

A

5-FU: 5-Fluorouracil

AEG: Adenokarzinom des ösophagogastralen Überganges

AFP: Alpha (α) Fetoprotein

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: Karzinom

CA 19-9: Carbohydrate-Antigen 19-9

CAP: Capecitabine

CapOX: Capecitabine–Oxaliplatin

CAPTEM: Capecitabine und 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

ctDNA: circulating tumor DNA

ctDNApos: Positive circulating tumor DNA

CXB: Brachytherapie

D

DEB: Drug eluting beads

DFS: Disease-free survival, Krankheitsfreies Überleben

dMMR: Mismatch repair deficient

DPYD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase

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 Submukosadisektion

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, Folinsäure, Oxaliplatin

FLOT: 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel

FLR: Future liver remnant, zukünftiges Leber-Restvolumen

FOLFIRI: Leucovorin–5-FU–Irinotecan

FOLFIRINOX: 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin, Folinsäure

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

FS: Folinsäure

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 – Dosisseinheit

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.: intravenous

ICC: Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom

IDH1: Isocitratdehydrogenase 1

IFNα: Interferon alpha

Ipi: Ipilimumab

IRI: Irinotecan

ITT-Population: Intention-to-treat-Population

K

kgT1A: klinisch-genetische Tumorklassifikation T1A

KI: Konfidenzintervall

KI-67: Antigen Kiel-67, Zellteilungsmarker

KIT: Stammzellfaktor-Rezeptor

KM: Kontrastmittel

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

MELD-Score: Model For End-Stage Liver Disease Score

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 Tyrosin-rezeptorkinase

NYHA: New York Heart Association

O

OFF: Oxaliplatin, 5-FU, Folinsäure
OLT: Orthotope Lebertransplantation
ORR: Overall response rate, Gesamtansprechrate
OS: Overall survival, Gesamtüberleben
OrgEr: Organerhalt

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
PE: Probenentnahme
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-Analagon
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

UCSF: University of California San Francisco
UICC: Union for International Cancer Control
US: Ultraschall

V

V.a.: Verdacht auf
VEGF: Vascular endothelial growth factor

W

W&W: Watch & wait
WHO 2: schlechter Allgemeinzustand nach Weltgesundheitsorganisation-Kriterium
WHO/ECOG > 2
wt: Wild-type

Z

Z.n.: Zustand nach

Ösophagus (ESC) / Magenkarzinom (GC)

Primärtherapie beim Plattenepithelkarzinom

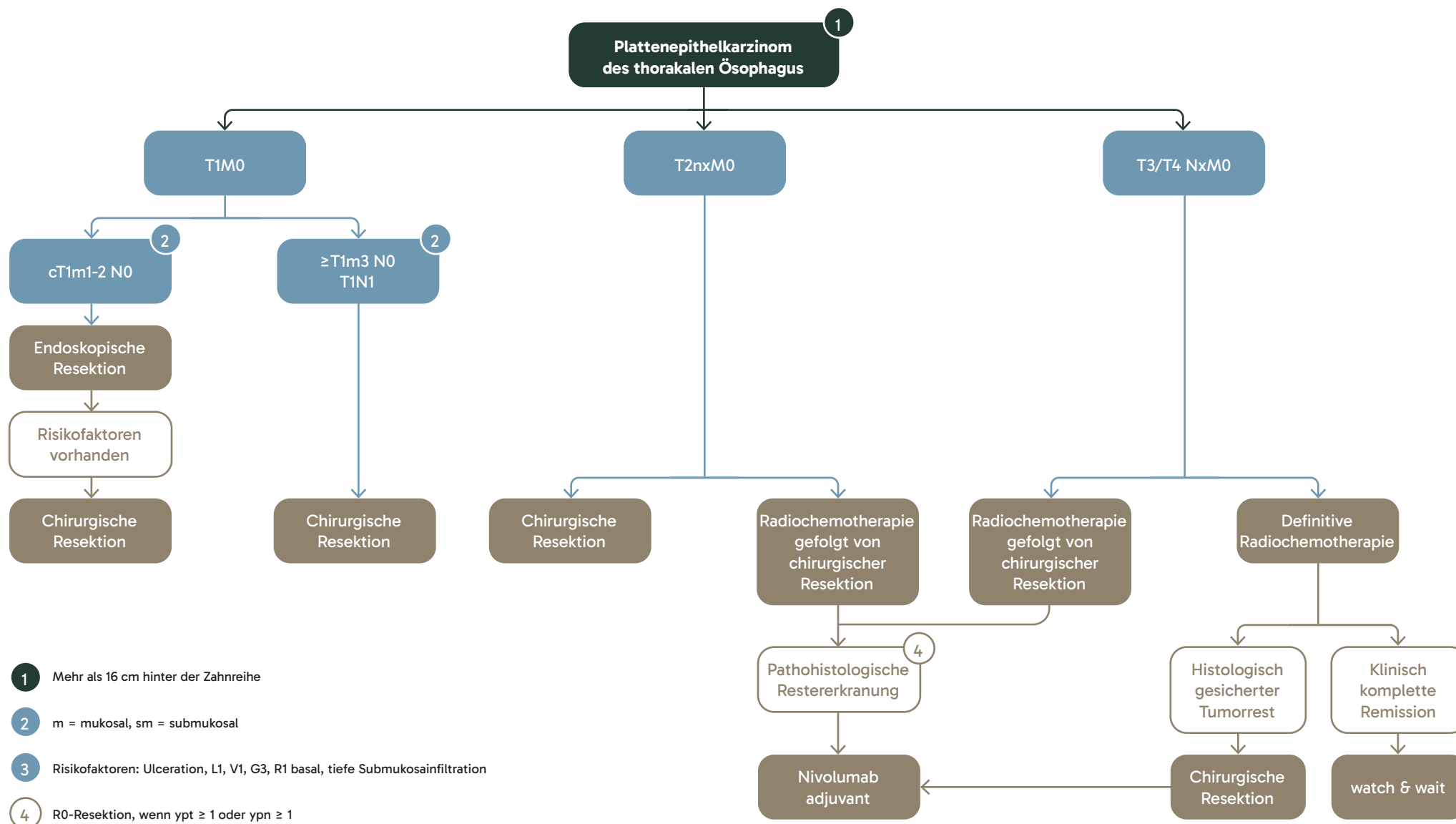
Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom) – Inoperable oder metastasierte Stadien

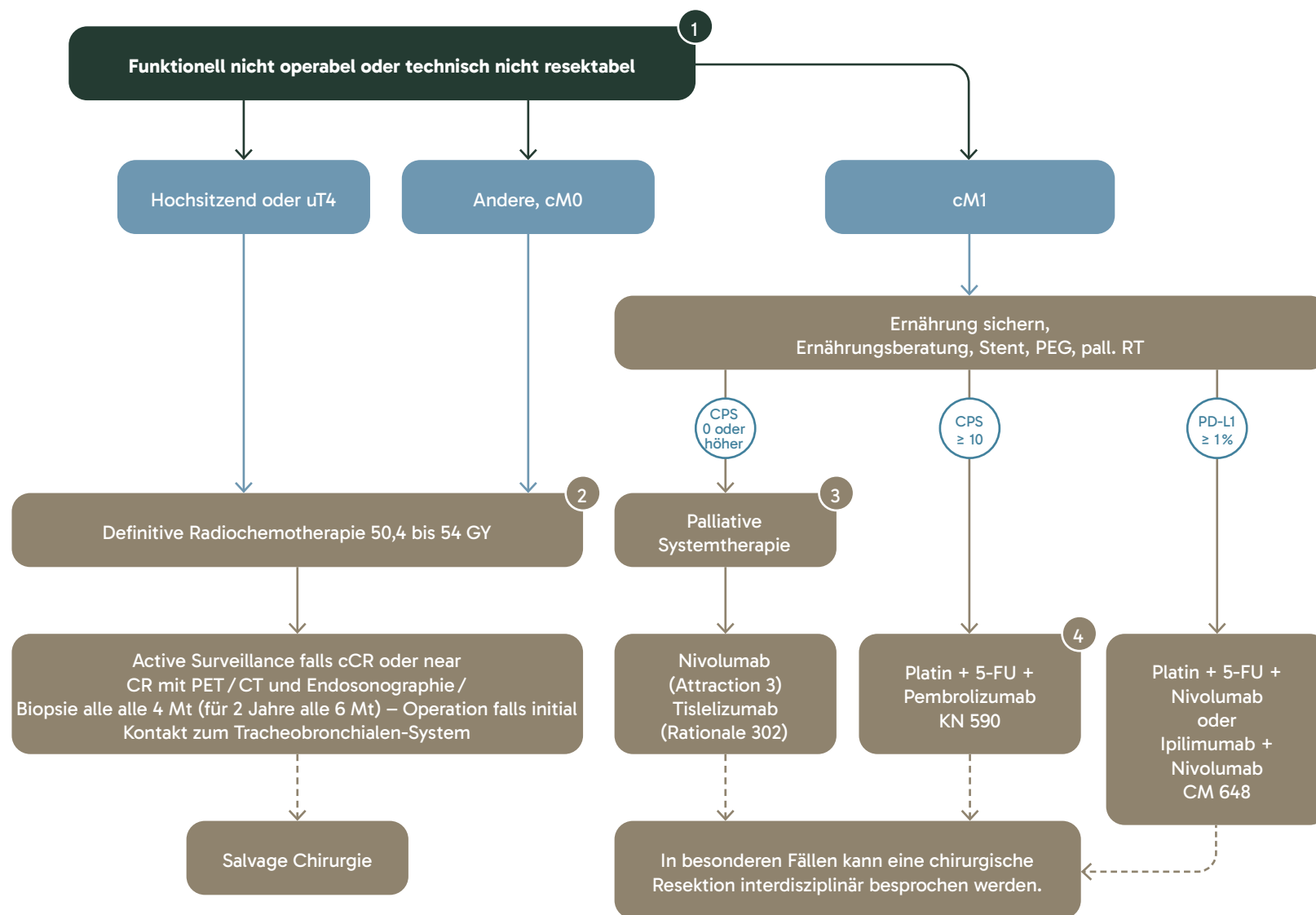
Ösophaguskarzinom (Adenokarzinom) – Frühe maligne Läsionen

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 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 bis 54 Gy hinaus die Prognose der Patienten verbessert.

Die definitive Radiochemotherapie enthält:

- Eine Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 bis 54 Gy.
- Simultan dazu eine Chemotherapie mit: Aus pragmatischen Gründen Carboplatin AUC 2 und Paclitaxel 50 mg/m² wöchentlich.

3 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-Deruxtecán

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.

4 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

N0

N1

eventuell EUS
gesteuerte FNP

R0
(Basis und Rand)

R1
(Rand)

R1
(Basis)

Follow-up

Chirurgie

Chirurgie

sm2 oder sm3, L0, V0, < G3

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

ansonsten:

¹

Entscheidung RFA oder endoskopische Resektion
entsprechend aktuellen Guidelines

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

alle Tiefen & L1 oder V1 oder G3

N0

N1

operabel

eingeschränkt
operabel

Chirurgie oder
Follow-up

Je nach Alter
Follow-up

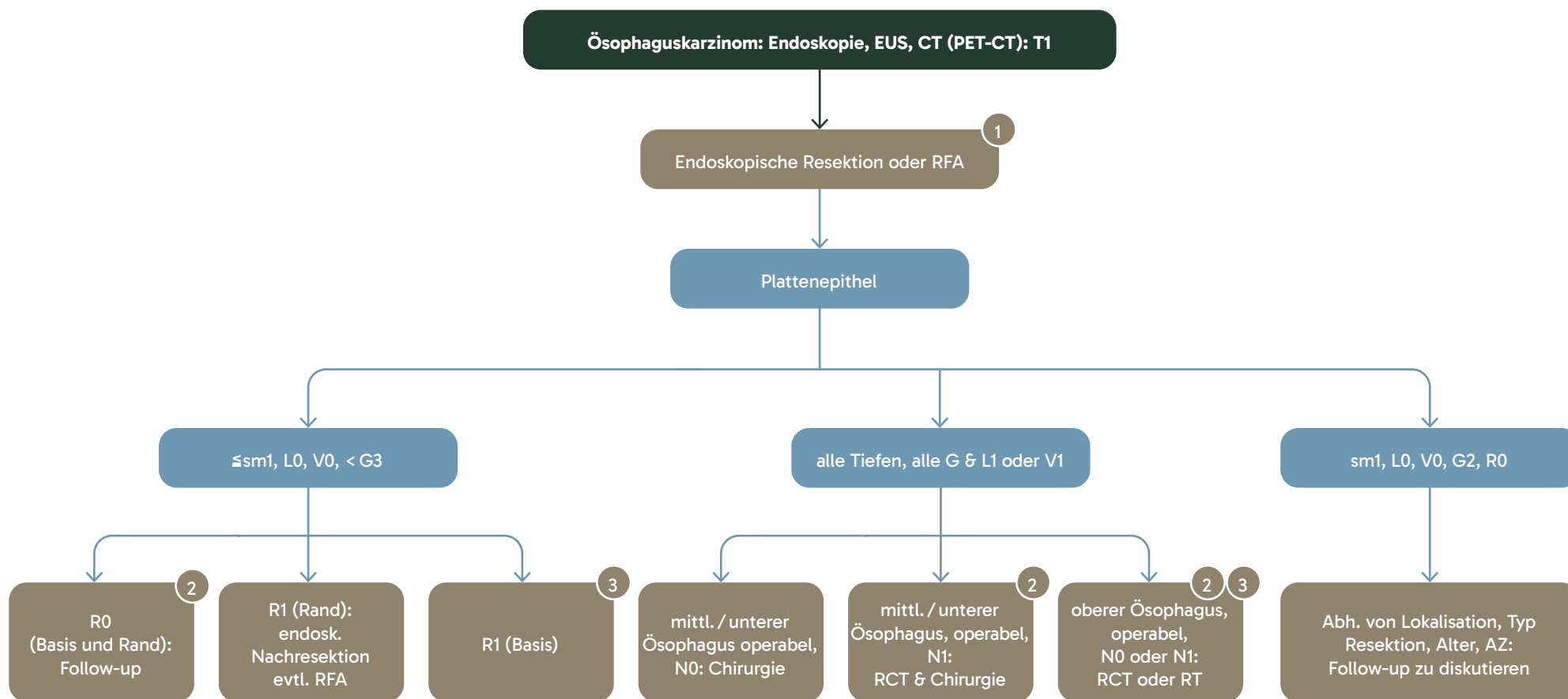
operabel

ja

nein

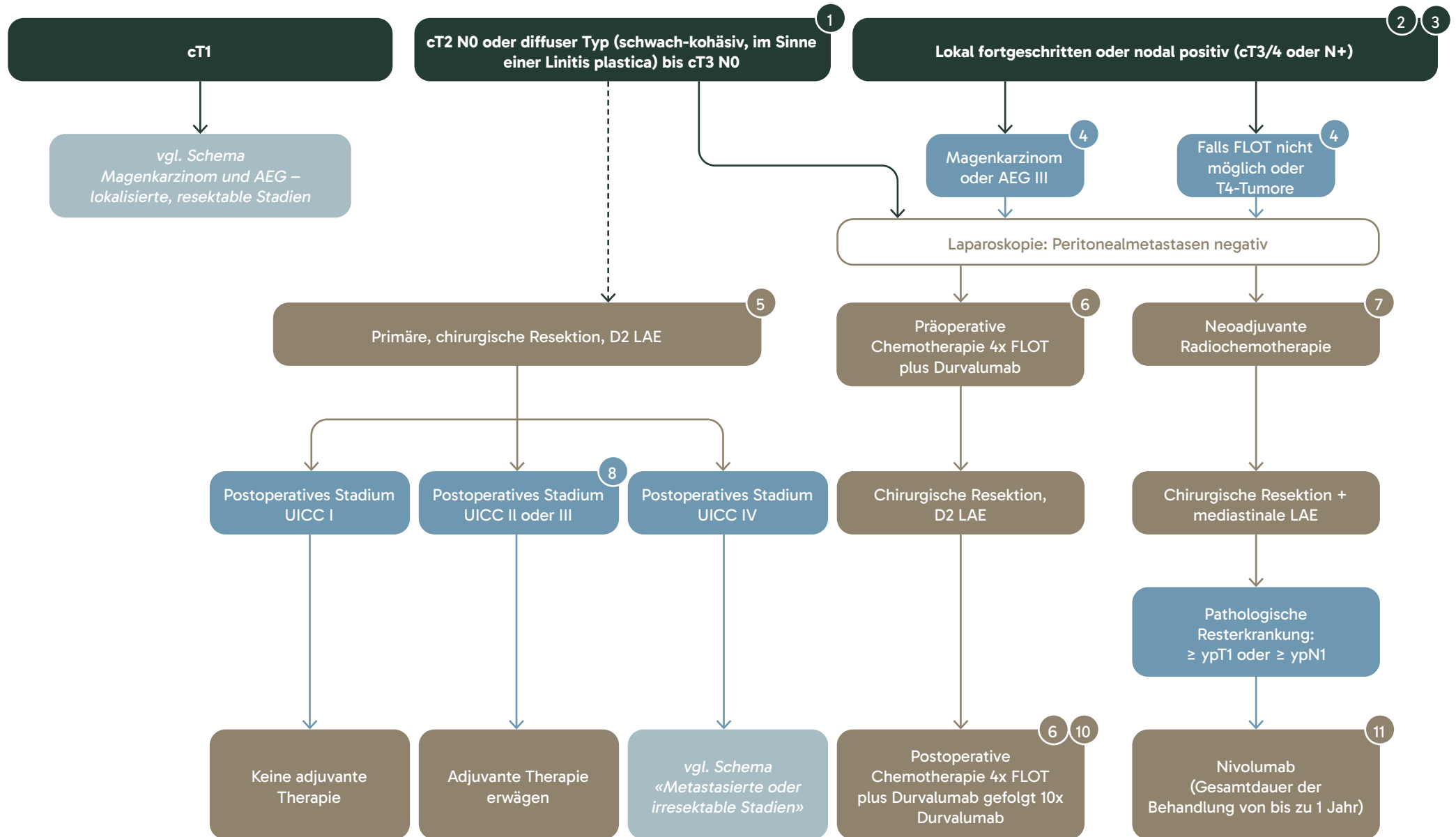
RCT &
Chirurgie

RCT



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

- 1 Entscheidung RFA oder endoskopische Resektion entsprechend aktuellen Guidelines
- 2 eventuell EUS gesteuerte FNB
- 3 abh. von der Erfahrung des Endoskopikers, der initialen Resektionstechnik, Alter und Co-Morbidität des Patienten



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 Für AEG I-III sind auch beide Konzepte Möglich. Zusätzlich würde ich aktuell bereits die CPS >1, Her-2 neg, MSI, -h für eine Studientherapie mit DANTE bewerben als Option

4 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.

5 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-Tumoren 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.

6 Nr 6:Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, Hyung WJ, Wyrwicz L, Oh DY, Omori T, Moehler M, Garrido M, Oliveira SCS, Liberman M, Oliden VC, Smyth EC, Stein A, Bilici M, Alvarenga ML, Kozlov V, Rivera F, Kawazoe A, Serrano O, Heilbron E, Negro A, Kurland JF, Tabernero J; MATTERHORN Investigators. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2025 Jul 17;393(3):217-230. doi: 10.1056/NEJMoa2503701. Epub 2025 Jun 1. PMID: 40454643.

7 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).

8 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 ausreichend 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. adjuvanter 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.

9 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 JACCRO-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.

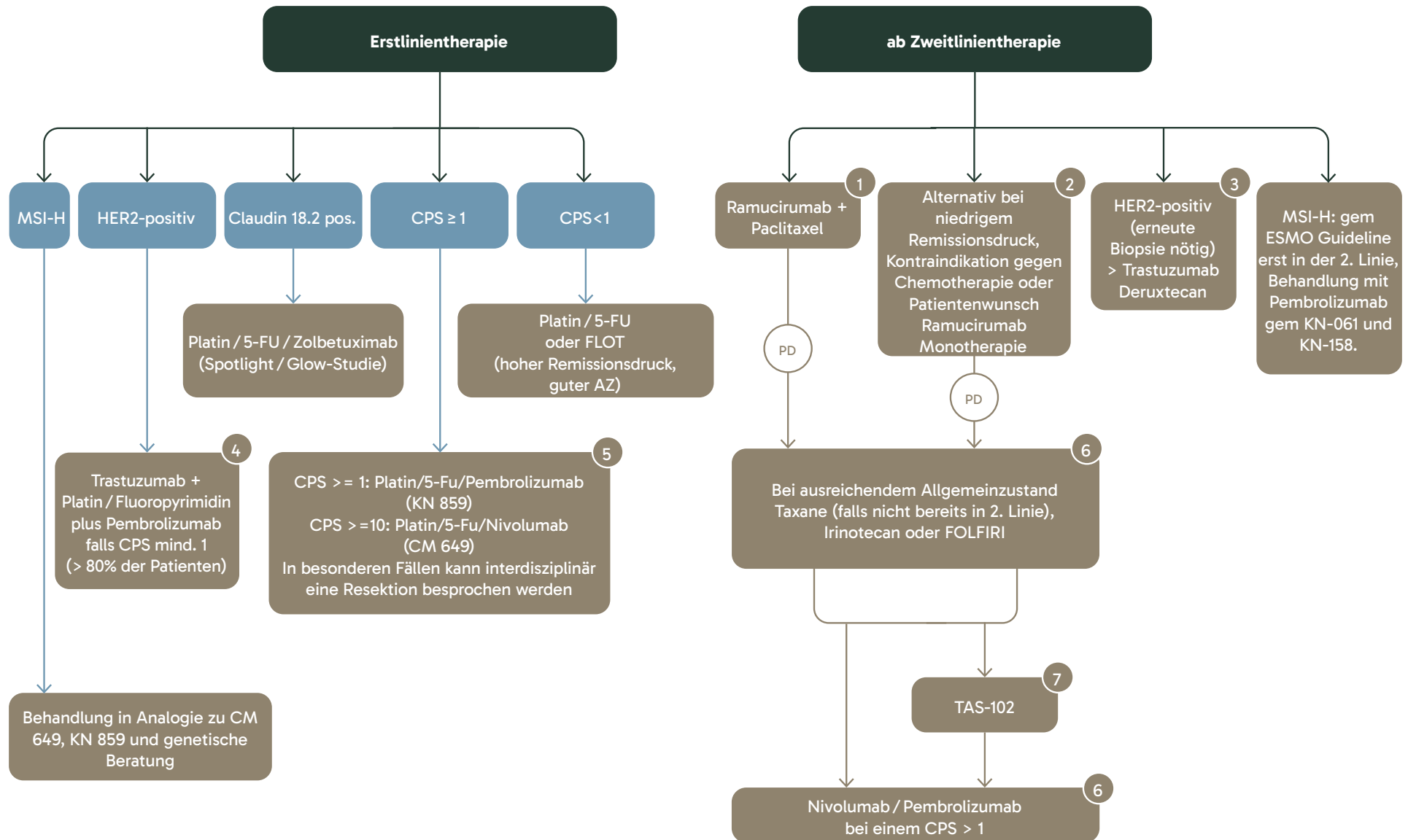
10 Der postoperative Teil der perioperativen Therapie wird kontrovers diskutiert. Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand sollten in der Regel die postoperative Chemotherapie erhalten. Die Entscheidung wird im klinischen Alltag meist individuell getroffen.

11 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.

Es gibt keine randomisierten Studien, die eine optimale postoperative Überwachungsstrategie definieren. Wir folgen daher den konsensbasierten Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [62], die Folgendes empfehlen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung alle drei bis sechs Monate für ein bis zwei Jahre, danach alle sechs Monate für drei bis fünf Jahre.
- Vollständiges Blutbild und chemisches Profil, falls klinisch angezeigt, sowie Überwachung auf Eisen- und Vitamin-B12-Mangel bei chirurgisch behandelten Patienten (insbesondere nach totaler Gastrektomie).
- Bei Patienten, die eine partielle oder subtotale Gastrektomie hatten, Endoskopie bei klinischer Indikation (insbesondere bei Patienten, die ohne Radiochemotherapie behandelt wurden).
- Die Leitlinien für die radiologische Bildgebung variieren je nach pathologischem Krankheitsstadium:
- Für Patienten im pathologischen Stadium I (T1aN0, T1bN0), die mit chirurgischer Resektion oder endoskopischer Resektion behandelt wurden, ist eine Computertomographie (CT) des Thorax, Abdomens und Beckens mit oralem und intravenösem Kontrastmittel nach klinischer Indikation vorgesehen.
- Bei Patienten im pathologischen Stadium II/III, die mit neoadjuvanter und/oder adjuvanter Therapie behandelt wurden, wird eine CT von Thorax, Abdomen und Becken mit oralem und intravenösem Kontrastmittel in den ersten zwei Jahren alle sechs Monate, danach jährlich bis zu fünf Jahren, empfohlen.

Auch die aktualisierten Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfehlen eine regelmässige Nachsorge nach der Behandlung, einschliesslich diätetischer Beratung (Überprüfung auf Vitamin- und Mineralstoffmangel) und regelmässigen radiologischen Untersuchungen (CT von Thorax und Abdomen) bei Patienten, die für weitere krebspezifische Therapien infrage kommen [67].



- 1 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.

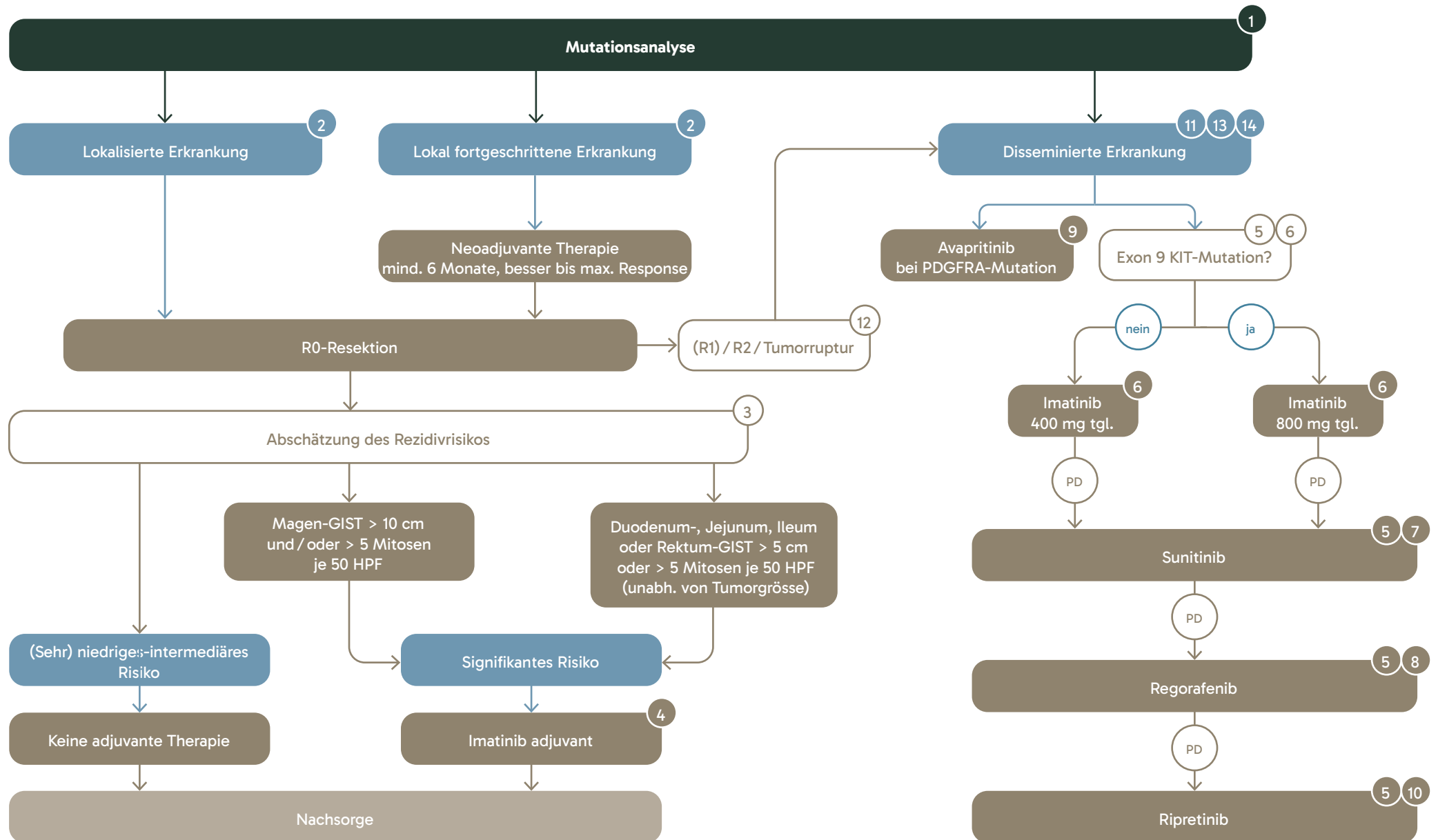
Therapieschema: Ramucirumab 8 mg/kg i.v. d1, d15, Paclitaxel 80 mg/m² i.v. d1, d8, d15; qd29.
- 2 In der Phase-III-Studie REGARD wurde gezeigt, dass eine Monotherapie mit Ramucirumab bei vorbehandelten Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs eine Verbesserung des 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.
- 3 Basierend auf DESTINY-GASTRIC 02, HER2-low scheinen auch von der Therapie zu profitieren. Auf jeden Fall ist eine Kostengutsprache nötig.
- 4 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. Die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab führt zu einem Nutzen bzgl. RR und PFS gem. KN 811 (Nature. 2021;600:727–730, ESMO 2023 Abstract 1511O, ESMO Congress 2024, Abstract 1400O)
- 5 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) > 10) exprimieren. Datengrundlage hierfür ist die CheckMate 649-Studie.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.

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, NTRK 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 Tumorrupktur ist unbedingt zu vermeiden.

3 Das Rezidivrisiko wird bestimmt anhand von Mitoserate, Tumorgrosse (Fletcher-Konsensus-Klassifikation) und Lokalisation (Miettinen-Score), sowie das Vorliegen einer Tumorrupktur. Mitoserate und Tumorgrosse müssen unbedingt vor Beginn einer etwaigen neo-adjuvanten Behandlung erfasst werden.

GIST mit hohem Risiko sollten eine adjuvante Therapie erhalten. Magen-GIST ab Tumorgrosse > 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 Tumorgrosse > 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. Sunitinib 37,5mg/d kontinuierlich (ohne Pause) wird von vielen Klinikern als Regime bevorzugt, da besser verträglich und mindestens ebenso wirksam.

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 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 PDGFRFA 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 Eine Tumorrupktur ist gleichzusetzen mit einer metastasierten Situation. Als Tumorrupktur gelten: Tumorfraktur und/oder «Tumor spillage», blutiger Aszites, gastrointestinale Perforation durch den Tumor hindurch, mikroskopisch direkte Tumordinvasion in benachbarte Organe und die sogenannte «piecemeal resection» oder intralesionale Dissektion bzw. Inzisionsbiopsie. Nicht als Ruptur gelten: Schleimhautdefekt/intraluminale Tumorperforation oder intraluminale gastrointestinale Blutungen, Mikroskopische Peritonealpenetration von Tumorzellen oder iatrogene Peritonealschädigung, Stanz- oder Fein-Nadelbiopsien ohne Komplikationen, (geplante) R1-Resektionen ohne weitere Risiko-Kriterien

13 Metastasierte Patienten müssen selbst nach kurativer Behandlung und Vollremission lebenslang mit einem TKI nach/weiterbehandelt werden.

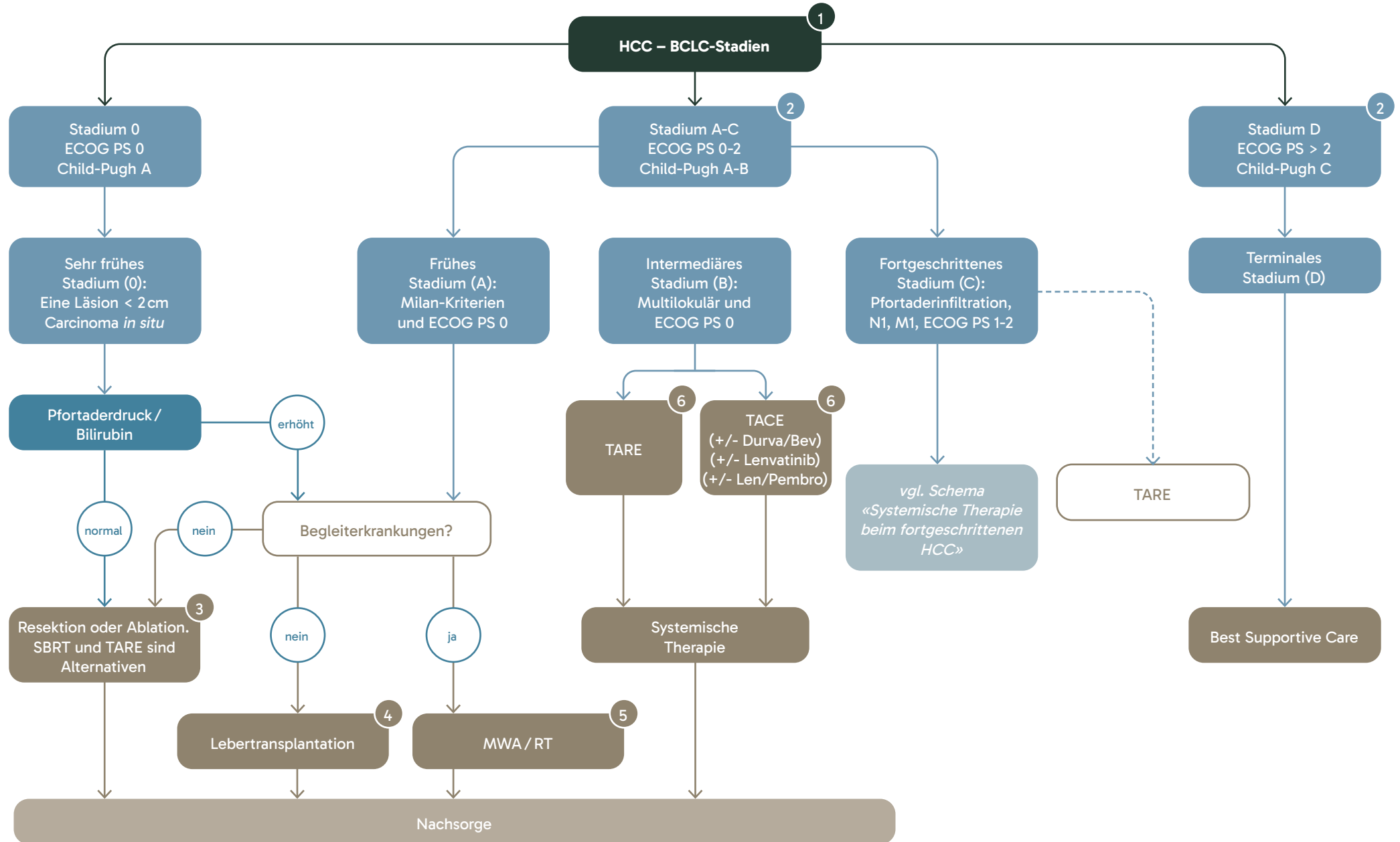
14 Oligometastasierte Situationen erlauben in günstigen, ausgewählten Fällen kurative Konzepte unter Einbeziehung aller therapeutischen Modalitäten, sowohl bei Erstdiagnose, als auch im Rezidivfall. Im Rezidivfall gilt es zu prüfen, ob es kurative multimodale Therapieoptionen gibt.

N 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.

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 Bildgebungen (z.B. CT und MRT oder US) zur Anwendung kommen. Der Stellenwert vom PET/CT ist unklar. AFP sollte bestimmt werden, hat aber für die Diagnose keinen zentralen Stellenwert.

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 therapierbar	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. Einzeltumore 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 Liver Resection 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.
- Für < 2 cm: falls keine Histologie benötigt wird, ist es sogar die bevorzugte Option, da weniger Komplikationen und schnellere Erholungszeit als Resektion
 - Gemäss LEGACY Studie ist auch die TARE eine Option bei solchen Tumoren, mit sehr hohen lokalen Tumorkontrollraten (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33739462/>)

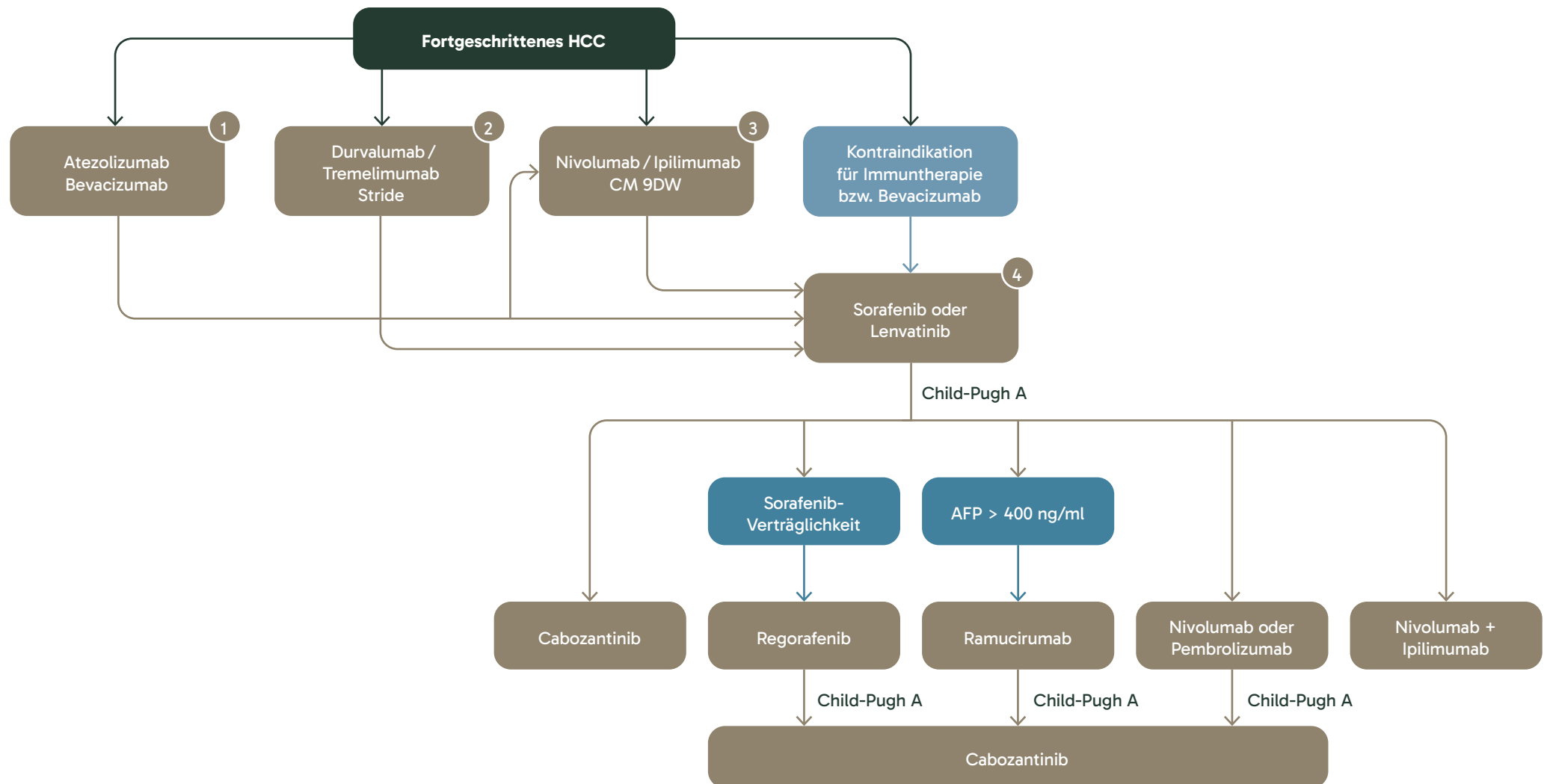
6 Verschiedene Möglichkeiten der Embolisation sind beschrieben. Ein klarer Vergleich dieser Verfahren ist bislang nicht erfolgt. Die vergleichende Analyse der einzelnen Verfahren ist zudem wegen der häufigen Unterschiede in der Durchführung schlecht möglich. Als Embolisat wird häufig Gelatine verwendet, alternativ sind auch Stärkemikrosphären möglich. Hauptkontraindikationen sind Pfortaderthrombose, portosystemische Anastomosen und hepatofugaler 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 TARE zeigt einen minimal emboligenen Effekt von 90Y-Mikrosphären und kann daher bei Patienten mit Pfortaderthrombose sicher angewendet werden (Kulik et al., 2008).

Die TARE zeigte in einer kleineren randomisierten Phase 2 Studie (TRACE-Studie) gegenüber der TACE einen deutlichen Vorteil (DOI: 10.1148/radiol.211806) und wird darum an gewissen Zentren klar bevorzugt. Weitere Vorteile der TARE gegenüber der TACE sind die bessere Objektivierbarkeit und Standardisierbarkeit. Eindeutig nachteilig sind die höheren Kosten.

Eine Potenzierung der TACE kann mittels Durvalumab/Bevacizumab (Emerald-Studie) oder Lenvatinib/Pembrolizumab (LEAP-012-Studie) erfolgen. Beide Studien zeigen noch keinen Überlebensvorteil. Darum ist die Anwendung aktuell nicht empfohlen werden.

Gemäss einer chin. Phase III Studie (Launch) bringt die zusätzliche Behandlung mit den Lenvatinib einen deutlichen Überlebensvorteil (HR 0,45). Ca 55% der Patienten waren im Stadium C, vor allem profitiert haben aber Pat im Stadium B. Da sich die chinesische Patienten Population von der europäischen unterscheidet, werden die Resultate in Europa nicht breit angewendet.

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 im 2. Jahr. Danach jährlich bis 5 Jahre (ggf. abwechseln mit Screening US).



1 Therapierte Oesophagusvarizen-Varianten keine Kontraindikation

2 Swissmedic-Zulassung für Child Pugh A und B. Auf Spezialitätenliste aber nur für Child Pugh A.

3 Zulassung ab 1.5.25 für Child Pugh Klasse A und ECOG Performance Status Score 0 oder 1. Dosierung Ipi 3mg/kg und Nivo 1 mg/kg. Es sind 12 Pat im experimentellen Arm (7 Patienten hatten auch Covid) gestorben und nur 3 im Lenvatinib Arm.

4 Sorafenib bleibt eine gute Erstlinien-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). Auch Lenvatinib ist insbesondere aufgrund von Real World Daten eine Option bei CP B (Rimini et al. (2023), Ogushi et al. (2020), Huynh et al. (2022))

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:

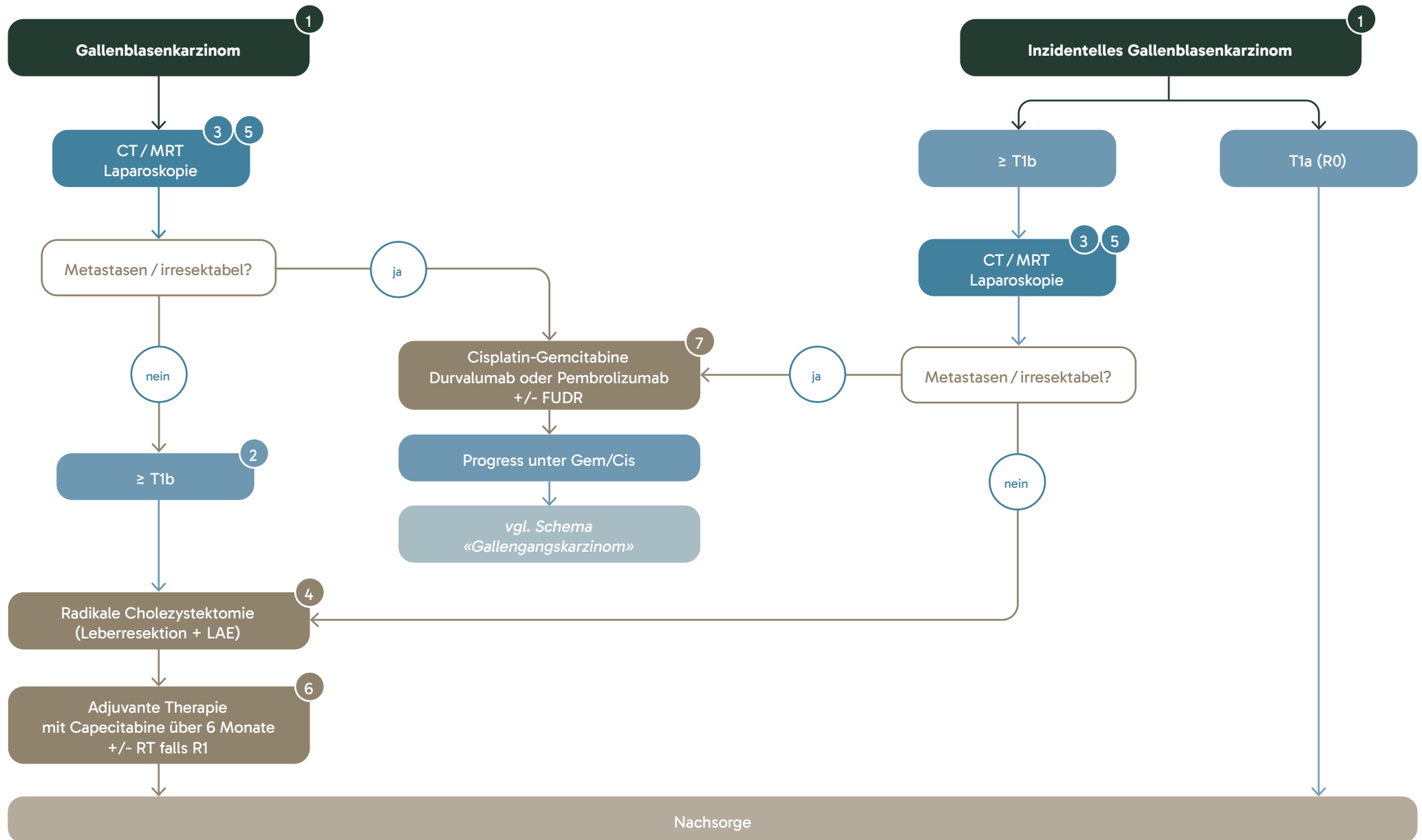
- weniger als 50 % der Leber sind vom Karzinom befallen
- es liegt keine Tumordinvasion in den Gallengang oder den Hauptportalvenenarm der Pfortader vor
- ECOG Status 0-1
- Child-Pugh A
- BCLC-Stadium B, wenn eine TACE (transarterielle Chemoembolisation) nicht infrage kommt oder BCLC-Stadium C

Cave: SL. Lenvatinib nur als «Erstlinienbehandlung» registriert Im Gegensatz zu Sorafenib ohne Einschränkung betreffend Vortherapien

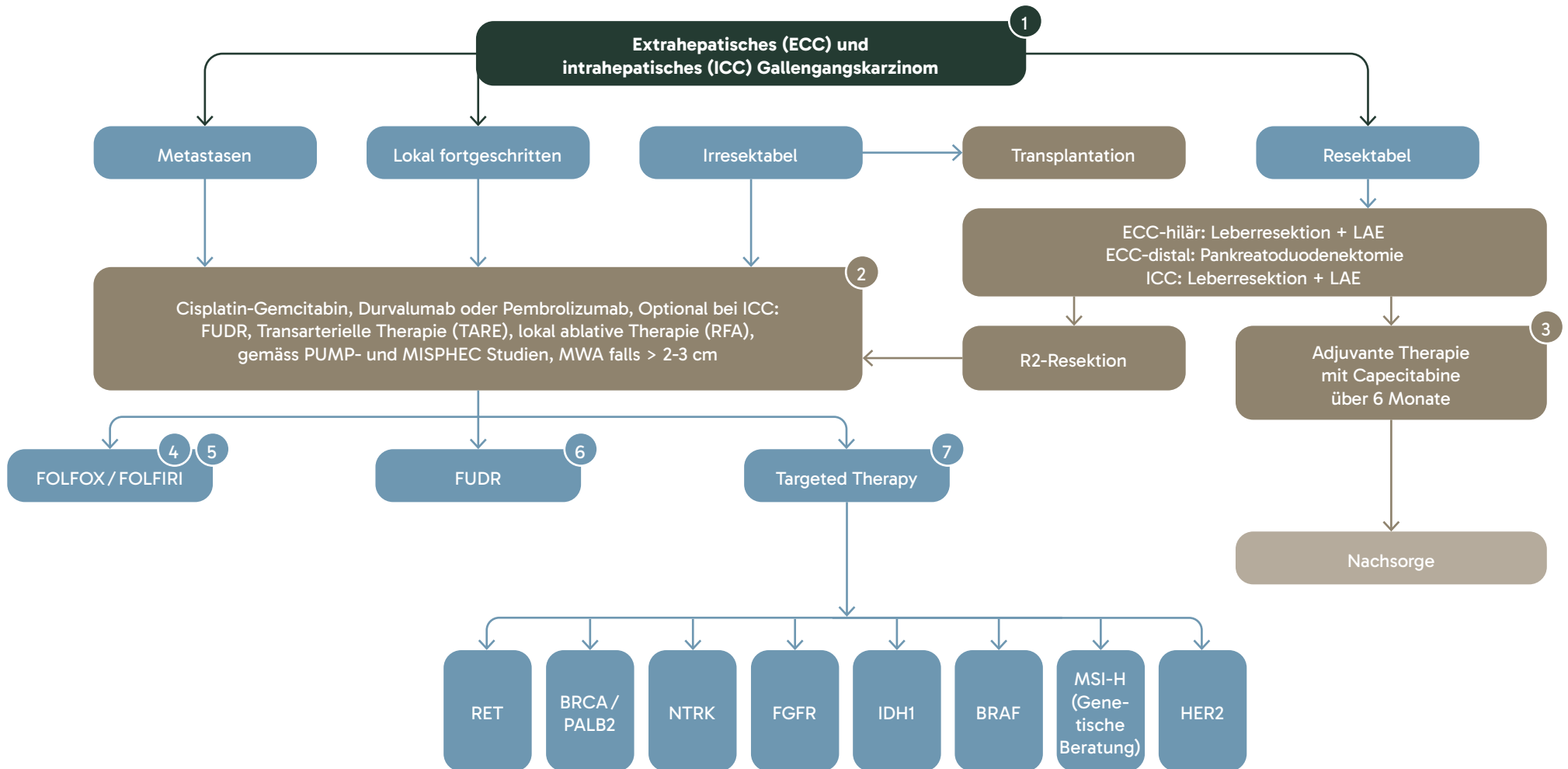


Gallenwegskarzinom – Gallenblasenkarzinom

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 (S4a und S5) und Lymphadenektomie (Porta hepatitis). Ein Zweiteingriff bei inzidentiellem Gallenblasenkarzinom verschlechtert die Prognose nicht. Eine Porta hepatis – Metastasierung entspricht einer beginnenden Peritonealkarzinomatose und somit muss diese nicht prophylaktisch exziiert 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) oder Pembrolizumab (KN-966) kann aufgrund des moderaten aber signifikanten OS-Benefit mit den Patienten besprochen werden.
Die FUDR Therapie wird mit Cis / Gem kombiniert. Die Gabe mit zusätzlichen Immuntherapiegabe ist aufgrund Einzelfall-Erfahrungen möglich. Es bestehen aber keine publizierten Daten.
- 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.

Extrahepatische Cholangiokarzinome sind Tumoren der grossen Gallenweg und können distal oder am Leberhilus wachsen.

Distale Cholangiokarzinome (DCC) werden meist symptomatisch als schmerzloser Ikterus.

Die Diagnose erfolgt durch ERC und GI-Brushing. Falls ein Brushing negativ ist, sollte dies bis zu 3 x wiederholt werden. CK 7, CK19, CEA und Ca 19-9 sollten positiv sein, CK 20 negativ und FISH sollte obligat sein. M Status (PET) ist meist ein Ausschlusskriterium für direkte Resektion, positiver LK-Status nicht. Der kurative operative Ansatz ist eine Pankreatikoduodenektomie. Ein präoperatives Stenting ist grundsätzlich nicht indiziert, um Cholangitis zu vermeiden. Bei M-Erkrankung sollten vom Gastroenterologie – ähnlich wie beim PDAC – Metallstents zum permanenten Stenting eingelegt werden.

Perihiliäre Cholangiokarzinome (PHCC) werden ebenfalls durch GI-Brushing diagnostiziert und sind primär chirurgische Erkrankung sofern im Staging (PET) kein M Status vorliegt. Auch hier sollte das Brushing 3 x wiederholt werden, wenn keine Diagnose vorliegt. Ein positivere N-status im Staging ist nicht prohibitiv für eine Resektion. Es gibt hier keine Evidenz für neoadjuvante Therapie, aber das Bilirubin muss vor Operation normalisiert sein oder nicht mehr als 2x normal sein (nicht mehr als 50 mmol/l), weil eine Resektion immer eine Major Hepatektomie ist und die postoperative Leberfunktion sonst nicht ausreichend ist. Ein Stenting sollte primär nicht gastroenterologisch, sondern transkutan, transhepatisch durchgeführt werden direktes transhepatisches Metallstenting, möglichst ohne Transgression der Papille Vateri, um eine Kolonisation des Gallengangs systems zu vermeiden (TESLA-Trial, Rotterdam Niederlande). Grund für diese Empfehlung ist, dass neuerer Daten zeigen, dass 80 % der Patienten mit nicht-resektablem PHCC gar nicht an Tumorprogression und Chemotherapieversagen, sondern an Cholangitis sterben. Bei hochselektiven, medizinischen fitten Patienten ist Transplantation nach Abschluss von LN-Metastasieren und loko regionärer Vorverhandlung (Brachytherapie oder Stereotaxis) eine Option.

Intraheptischen Cholangiokarzinome sind Tumore der kleinen Gallenwege (bis zu 20 % aller biliären Tumor) und man muss bei denen zwischen perihilär wachsenden (perihilares IHCC) und peripher wachsenden (peripheres IHCC) unterscheiden. Sie sind primär chirurgische Erkrankungen, falls eine Lebervene, eine Leberarterie und ein Portalvenenast nach Resektion erhalten werden kann und so eine R0 Resektion erreicht werden kann und der Patient medizinisch ein Kandidat für eine Leberresektion ist. Eine ordnungsgemäss durchgeführte Lymphadenektomie ist bei IHCC obligat. Bei grossen Tumoren (über 15 cm) ist oft regenerative Leberchirurgie zur Vergrößerung des kontralateralen Leberlappens nötig (Portalvenenembolisation). Bei perihilär wachsendem IHCC muss oft die Gallengangsgabel mitreseziert werden, um eine R0-Resektion zu erreichen, sie werden also ähnlich wie PHCC behandelt. Hier ist die transhepatische direkte Stentung ohne Transgression der Papilla Vateri und ohne Kontamination durch Hautkeime genauso zu empfehlen wie beim perihilären Cholangiokarzinom, weil auch hier die Mehrzahl der nichtoperablen Patienten an Infektionen und nicht an Tumorprogress sterben.

Positiver M-Status, N2 Lymphknotenbefall, Multifokalität in beiden Leberlappen sollten als Nicht-Resektabilitäts Kriterien gelten und sollte als Indikationen für palliativ intendierte Chemotherapie gelten. Lokal fortgeschrittene Tumoren sind solche, die nach Einschätzung des Chirurgen nicht R0 reseziert werden können. Patienten mit lokal fortgeschrittenem IHCC sollten, wenn sie medizinische Kandidaten sind und es die Möglichkeit einer Regression von Tumoren von Vene, Arterie, Pfortader gibt, mit Kombinationstherapie mit GEMCIS/DURVA und Glas-SIRT (Therapheres) behandelt werden zum Zwecke der Konversion. Die Möglichkeit der Konversion lokal fortgeschrittener IHCC mit Kombinationstherapie liegt bei bis zu 20 % (MISPHAC-trial).

- 2** Gemäss der ABC-02 Studie (Valle et al. NEJM 2010). Die zusätzliche Gabe von Durvalumab (TOPAZ-1-Studie) oder Pembrolizumab (KN-966) kann aufgrund des moderaten aber signifikanten OS-Benefit mit den Patienten besprochen werden.

Die zusätzliche Gabe von FUDR (arterielle Port-Einlage oder Pumpe notwendig) zu Cisplatin-Gemcitabine erhöht die Wirksamkeit der Behandlung signifikant gemäss der Pumpe II Studie (ASCO GI 2024).

- 3** Hiläres CCC – Intensivierte Therapie mit neoadjuvanter Chemoradiotherapie / Brachytherapie – Mayo-Protokoll – Evaluation Transplantation

- 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).

RET

RET-FUSIONEN am sichersten RNA-basiert nachweisen (Fusion-Panels). Bei positiver Fusion: Selpercatinib bevorzugt (LIBRETTO-001-Studie); Pralsetinib als Alternative (v. a. wenn Selpercatinib nicht verfügbar/verträglich)

PARP-Inhibitoren (PARPi):

Signale in BTC: Mehrere Fallberichte (u. a. BRCA2-mutiertes iCCA, CR/PR unter Olaparib ± PD-1) und kleine Phase-II-Kohorten deuten Aktivität an; 2025 zeigte eine Phase-II (Pembrolizumab+Olaparib) bei vorbehandeltem BTC ermutigende Ergebnisse.

PALB2: 2025 wurde ein iCCA mit BRCA1+PALB2-Mutationen unter Olaparib mit PR ~7 Monate berichtet.

Laufende Studien: Olaparib-Monotherapie bei metastasiertem BTC mit HRR-Mutationen (NCT04042831); Rucaparib + Nivolumab als Maintenance nach 1L Platin (BiT-02). ESMO GI 2025 meldete «promising activity» für Olaparib in HRR-mutiertem BTC

- 6** Einsatz als Monotherapie falls noch nicht in der ersten Linie verwendet

7

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 Ansprechrare 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 2,7 vs. 1,4 Monate). Das Gesamtüberleben (OS) wurde ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (HR=0,79; Median 10,3 vs 7,5 Monate; p=0,093). Bei der Bewertung der Gesamtüberlebenszeit ist die Cross-over-Rate von 58,70% zu berücksichtigen (das RPSFT-angepasste Gesamtüberleben beträgt 5,1 Monate für die Placebogruppe, HR = 0,49; p < 0,0001). Ivosidenib, dass u.a. auch zur Behandlung von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) zum Einsatz kommt, wenn eine entsprechende IDH1-Mutation vorliegt. (Seit Juni 2024 liegt ebenfalls eine Zulassung durch Swissmedic für Ivosidenib vor, nicht nur durch die EMA.)

BRAF-V600E-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 (Trametinib und Dabrafenib) eine klinisch relevante Effektivität mit einer Gesamtansprechrare (ORR) von 51% und einem medianen progressionsfreien 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 und Trastuzumab (ASCO 2023, Abstract #4007) und Zanidatamab (Zanidatamab in HER2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer (Final Results From HERIZON-BTC-01, JAMA Oncol, November 20, 2025; doi: 10.1001/jamaoncol.2025.4736)) oder Trastuzumab deruxitecan, Ohba et al, J Clin Oncol 2022 (abstract). Zanidatamab und TD-xd sind von FDA zugelassen und darum gemäss ESMO Therapie der Wahl.

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%

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).

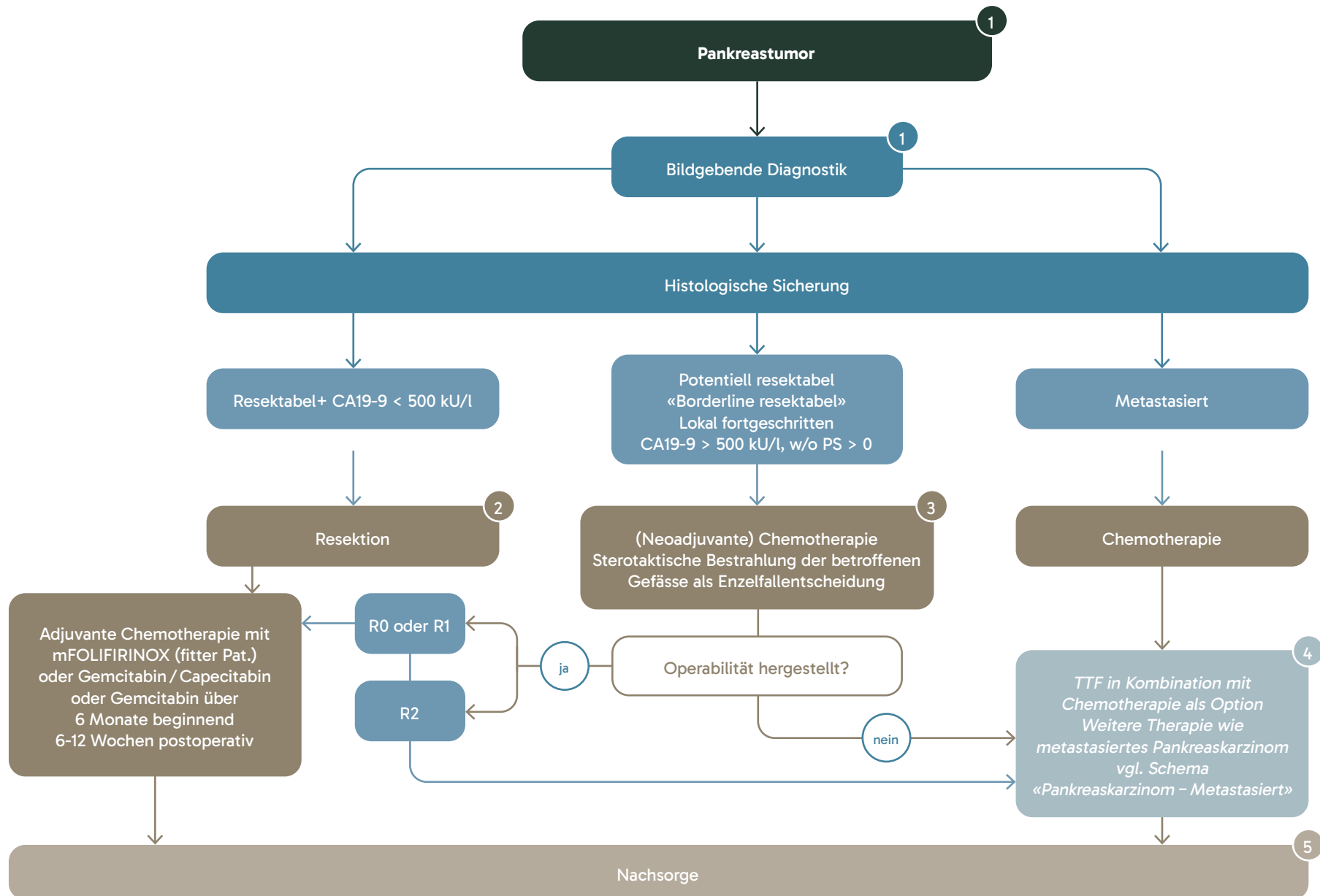
Es gibt keine Evidenz, dass eine weniger strenge Nachsorge die Prognose verschlechtert.

Nur fitte und Therapie-motivierte Patienten sollten in die Nachsorge aufgenommen werden.

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 CA19-9 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 Der NORPACT-1 Trial ist eine randomisierte Phase-2-Studie, welche bei Patienten mit primär resektablem Pankreaskarzinom zeigt, dass durch eine neoadjuvante Vorbehandlung mit FOLFIRINOX keinen Überlebensvorteil erzielt werden kann. (Labori et al, Lancet 03/2024)

3 Als neoadjuvante Therapiekonzepte existieren als Standards für fitte Patienten < 75 Jahre mFOLFIRINOX und für weniger fitte Patienten > 75 Jahre Gemcitabine / Abraxane. Die Entscheidung kann zudem unterstützt werden durch eine GATA6-IHC und/oder FISH, wenn verfügbar.

Die CASSANDRA PACT-21 Phase III-Studie randomisierte nun 261 Patienten ≤ 75 Jahre mit resezierbarem/borderline resezierbarem PDAC zu neoadjuvantem PAXG (Capecitabin, Cisplatin, nab-Paclitaxel, Gemcitabin) versus mFOLFIRINOX. PAXG verlängerte das eventuelle Überleben signifikant auf 16 versus 10 Monate (HR 0,64; P=0,003) mit einer 3-Jahres-EFS-Rate von 31% versus 13%. Sekundäre Endpunkte zeigten bessere Krankheitskontrolle (98% vs 91%), CA19-9-Ansprechen (88% vs 64%) und weniger intra-/postoperative Metastasen

(5% vs 12%). Das Gesamtüberleben favorisierte PAXG mit 37 versus 26 Monaten, wobei die Daten noch unreif sind (HR 0,70; P=0,07). Es handelt sich jedoch um ein komplexes Regime und die Beobachtungszeit ist zu kurz bei kleiner Fallzahl. Als therapeutisches Konzept für junge, sehr fitte Patienten zu erwägen, aber Follow up ausstehend.

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.

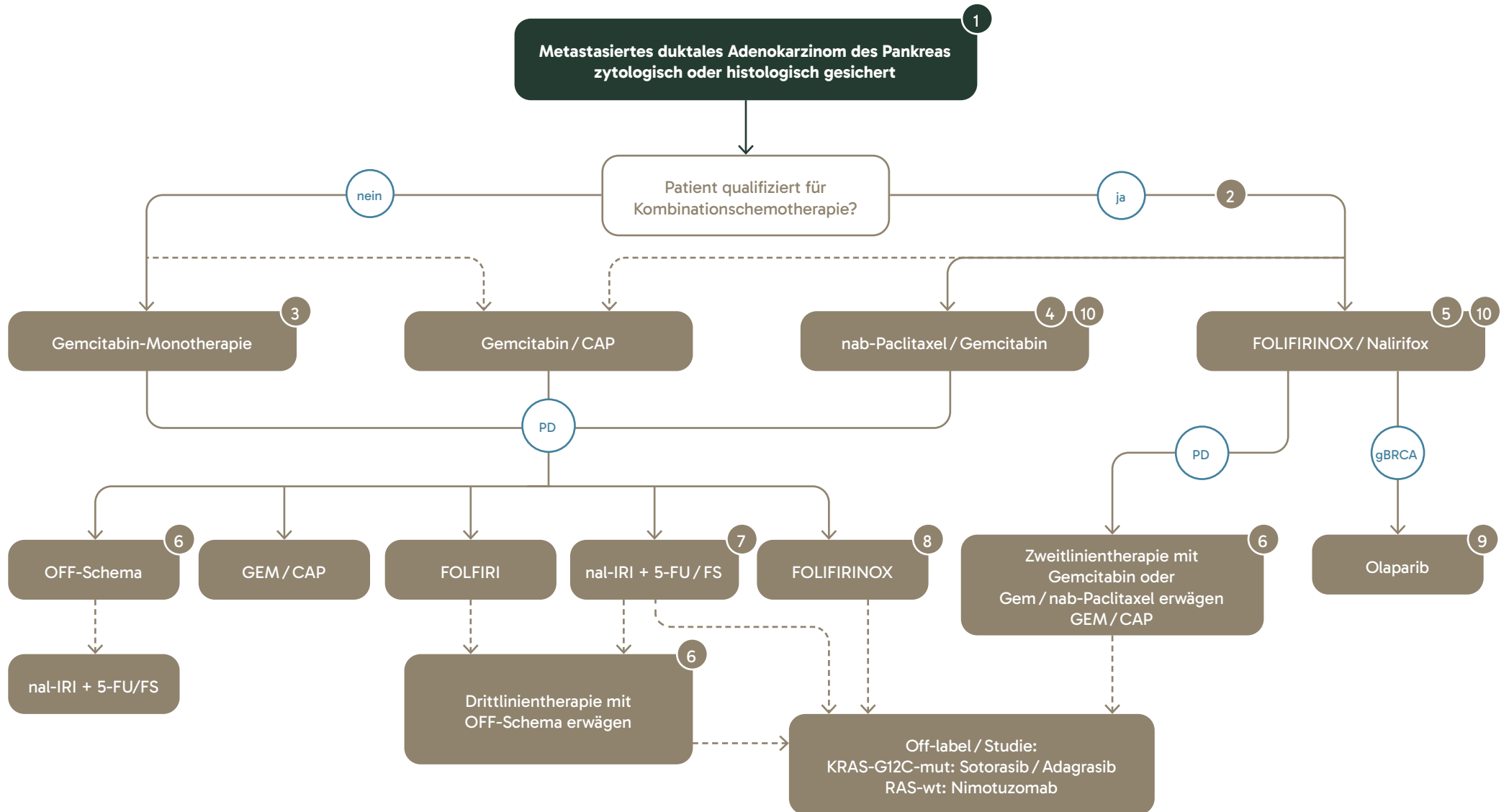
Die kontrovers diskutierten Daten der PREOPANC-Studie zeigen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten, die eine prä-operative Chemo-Radiotherapie erhalten haben. (Versteijne et al. J Clin Oncol 2022)

Nun zeigt sich jedoch in der PANDAS/PRODIGE-44 Phase-2-Studie für borderline resektable Patienten kein Benefit betreffend R0-Resektionsrate und Gesamtüberleben. (Lambert et al Abstract ESMO 2024)

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

4 PANOVA-3 zeigt erstmals in einer Phase-III-Studie beim nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil von 2 Monaten durch die Zugabe von TTFields zur Standardchemotherapie. Medianes OS betrug 16,2 Monate in der TTFields-Gruppe vs. 14,2 Monate in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,82; p = 0,039). Begleitend berichten Patienten über deutlich längere schmerzfreie Zeiten und bessere Lebensqualität. Die Therapie ist gut verträglich, mit wenigen zusätzlichen Nebenwirkungen.

5 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 (Magenausgangstenose / 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 dukalen 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-basierten 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 PASS01-Studie (Knox et al, ASCO 2024) Hypothesen-generierend bzgl. früher Stratifizierung von PDAC bzgl. z.B. GATA6-Expression (IHC, ISH) als prognostischen und prädiktiven Marker zur Unterscheidung von basal type vs. classical type Karzinomen und deren Ansprechen bzw. Resistenz auf FOLFIRINOX). Patienten mit basal like-Karzinomen profitieren wahrscheinlich nicht von einer FOLFIRINOX-Erstlinientherapie.

Siehe auch COMPASS Trial (O`Kane, Clin Cancer Res, 2020 Sep 15): GATA6 als prognostischer Marker. Patienten mit basal like Karzinomen (GATA6 low) zeigen kürzeres Gesamtüberleben als Patienten mit classical type Karzinomen (GATA6 high).

Wenn immer mgl. bei Erstdiagnose von mPDAC Organoidtestung und NGS aus Metastasengewebe anstreben für eine breite Testung.

3 Gemcitabin 1.000 mg/m² über 30-min-Infusion d1, 8, 15; qd29. Die Therapie wird in der Regel bis zum Progress fortgeführt.

4 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.

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).

5 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 Patientenselektion 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, Folinsäure 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.

Alternativ kann analog der NAPOLI-3 Studie NALIRIFOX angewendet werden. In dieser Erstlinien-Phase-3-Studie zeigt sich ein verbessertes Progressions-freies und Gesamtüberleben bei vergleichbarer Toxizität im Vergleich zu Gemcitabine/nab-Paclitaxel.(Wainberg et al, Lancet 10/2023)

6 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) / Folinsäure (OFF) oder Best Supportive Care (BSC), später wurde der BSC-Arm in 5-FU(24 h) / Folinsäure als Zweitlinientherapie geändert. Die OFF-Kombination war der alleinigen Behandlung mit 5-FU / Folinsäure 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 Behandlungssequenzen. 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.

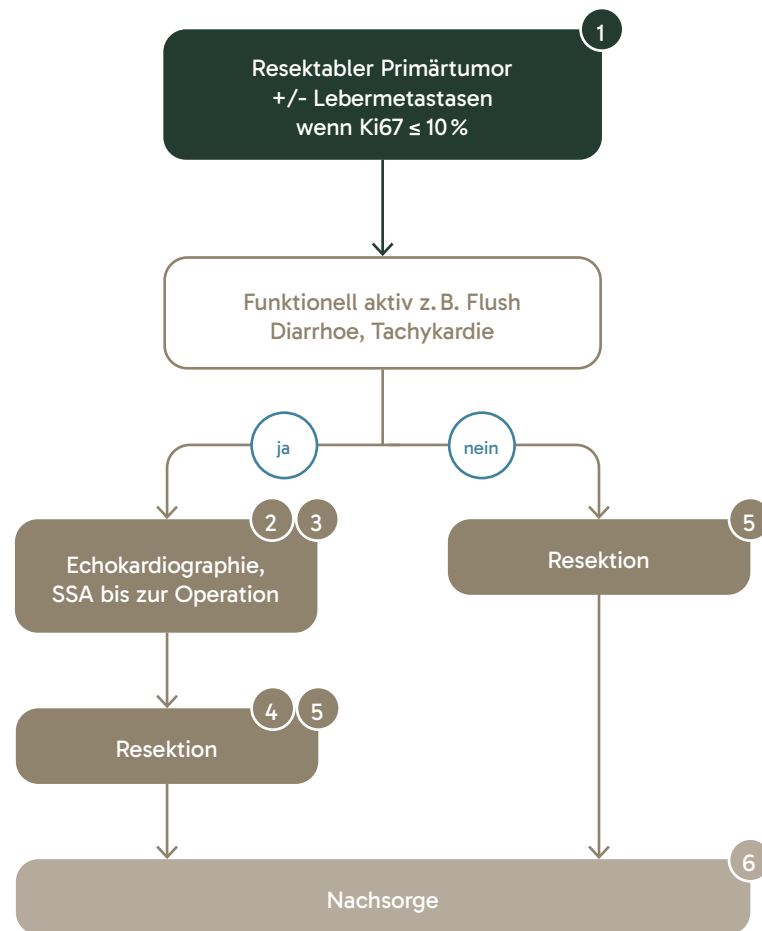
GemPax 2nd line – de la Fouchardiere C, et al. Evaluation of gemcitabine and paclitaxel versus gemcitabine alone after FOLFIRINOX failure or intolerance in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: Results of the randomized phase III PRODIGE 65 – UCGI 36 – GEMPAX UNICANCER study. ESMO Congress 2022, LBA60

- 7 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 neoadjuvanten, 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).
- 8 In ausgewählten Fällen kann eine Behandlung mit FOLFIRINOX nach der Progression auf eine Gemcitabin-basierten Erstlinientherapie erwogen werden.
- 9 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-basierten 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.
- 10 Alternative zur mFOLFIRINOX und Gemcitabine/nabPaclitaxel analog Phase-2 Sequence Trial Wechselnde Therapie bestehend aus Gemcitabine/nabPaclitaxel und FOLFOX (6-Wochen-Zyklus mit Gem/nabPaclitaxel d1,8,15, Pause d22 und an d29 FOLFOX. Wdhlg. an d43) zeigt verbessertes 12-Monatsüberleben bei mehr Toxizität. (Carrato et al, 01/2024 Abstract Evidence NEJM)

NET

Resezierbare neuroendokrine Tumore

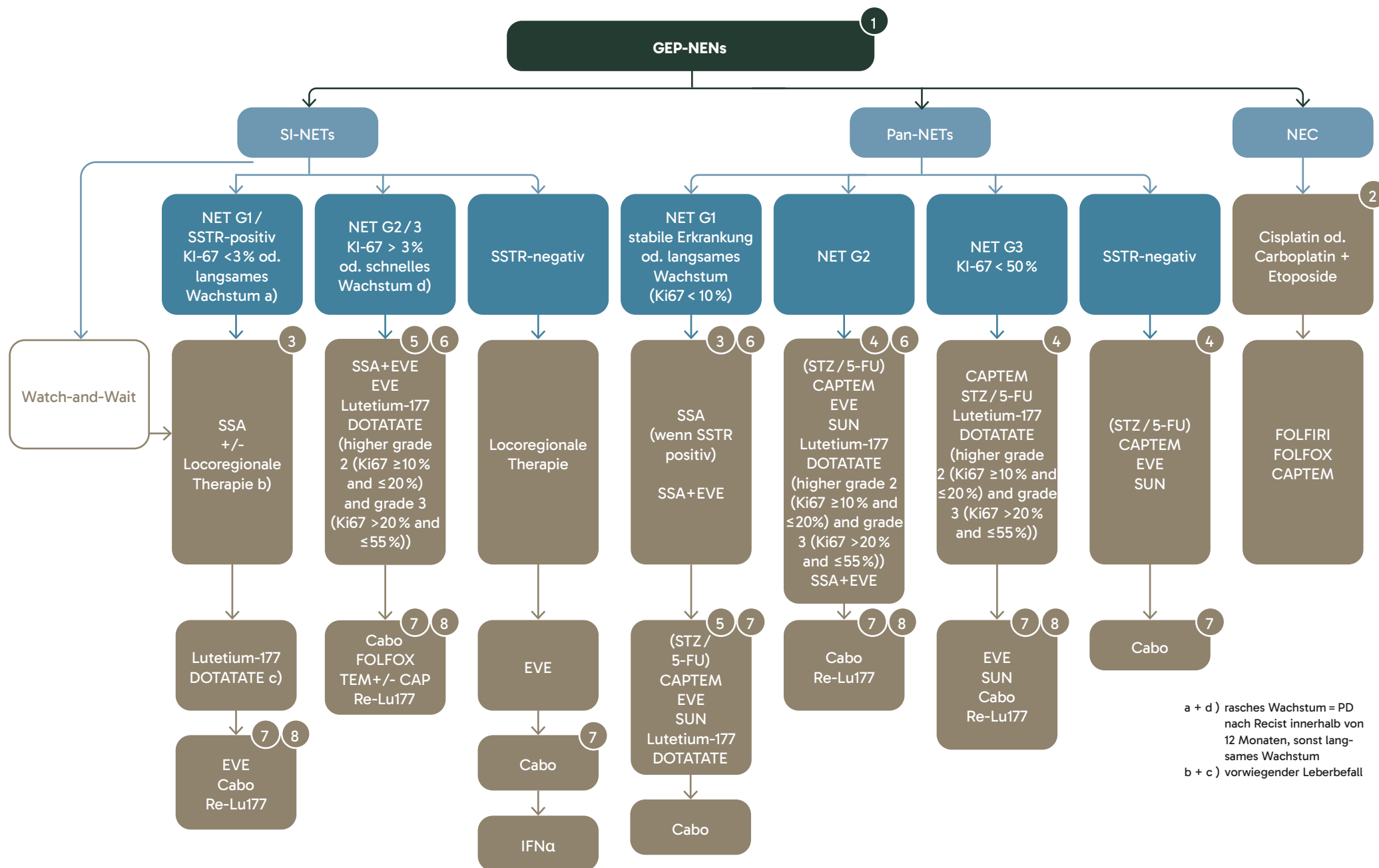
Systemische Therapie der nicht primär resektablen metastatischen neuroendokrinen Tumore



- 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 / kardiochirurgische 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 Lymphknoten-Befall. 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)



- 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 $\geq 20\%$ 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 Beobachtungsreihe 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 Temsirolimus / 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, Tumorbilologie 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 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- α , 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

- 4 Analog der Phase III-Studie NETTER-2 (Singh et al, Lancet 06/2024) PFS- (22,8 vs. 8,5 Monate) und ORR- (43 vs. 9,3%) Vorteil von PRRT in erster Therapielinie bei G2/G3 NETs mit SSTR-Expression. Die Patienten erhielten entweder 4 Zyklen 177Lu-Dotatate (alle 8 +/- 1 Wochen) i.v. plus Octreotid 30 mg LAR i.m., danach weiterhin alle 4 Wochen Octreotid LAR 30 mg i.m. allein ODER hochdosiertes Octreotid 60 mg LAR alle 4 Wochen i.m.

- 5 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.

- 6 In der STARTER-NET Phase-III-Studie erhielten Patient:innen mit unresektablen oder rezidivierenden, gut differenzierten (Grad 1/2) gastroenteropancreatischen Neuroendokrinen Tumoren (GEP-NETs) mit ki67 5–20%, ohne vorherige Behandlung im metastasierten oder rezidierten Stadium entweder Everolimus allein (10 mg täglich) oder die Kombination Everolimus + Lanreotid (120 mg alle 28 Tage) als Erstlinientherapie. Das mPFS verlängerte sich von ca. 13,6 Monaten mit Monotherapie auf etwa 29,7 Monate mit Kombinationstherapie (Hazard Ratio ca. 0,44, p \approx 0,00016). Die objektive Ansprechrate war 23% vs. 8%. Disease-Control-Rate lag bei 92% vs. 84,5% zugunsten der Kombination. Kein signifikanter OS-Unterschied.

- 7 Die CABINET Phase III Studie untersuchte Cabozantinib bei Patienten mit vorbehandelten, progressiven neuroendokrinen Tumoren (pNET und epNET). Bei epNETs verlängerte Cabozantinib die PFS auf 8,4 vs. 3,9 Monate (Placebo), bei pNETs auf 13,8 vs. 4,4 Monate. Die Hazard Ratios zeigten eine Reduktion des Progressionsrisikos um 77% (HR 0,23) bei pNETs und 62% (HR 0,38) bei epNETs.

Prospektive, multizentrische, randomisierte (2:1), offene Phase-III-Studie bei Patienten mit inoperablen, progredienten, somatostatinrezeptorpositiven G1-/G2-GEP-NETs (KI-67 $\leq 20\%$) – Vergleich zwischen PRRT mit nicht-carrier-added 177Lu-edotreotide (ITM-11) und Everolimus. TM-11: 7,5 GBq alle 3 Monate bis zu 4 Zyklen mit nephroprotektiver Aminosäureinfusion vs Everolimus: 10 mg täglich bis zu 30 Monate oder bis Progression. Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) lag signifikant höher bei der ITM-11-Gruppe mit 23,9 Monaten vs. 14,1 Monaten unter Everolimus (HR 0,67; p = 0,022). ITM-11 war gut verträglich; die Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens (OS) zeigte mit ca. 63,4 vs. 58,7 Monaten eine numerische Tendenz zugunsten von ITM-11 (noch nicht statistisch signifikant). Daten zu Ansprechrate, Lebensqualität und Dosimetrie werden weiter ausgewertet.



Kolonkarzinom – Stadium II mit Risikofaktoren

Kolonkarzinom – Stadium III

CRC resektabel oder potentiell resektabel Metastasierung

Kolonkarzinom – Resektabel oder potenziell resektabel Metastasierung

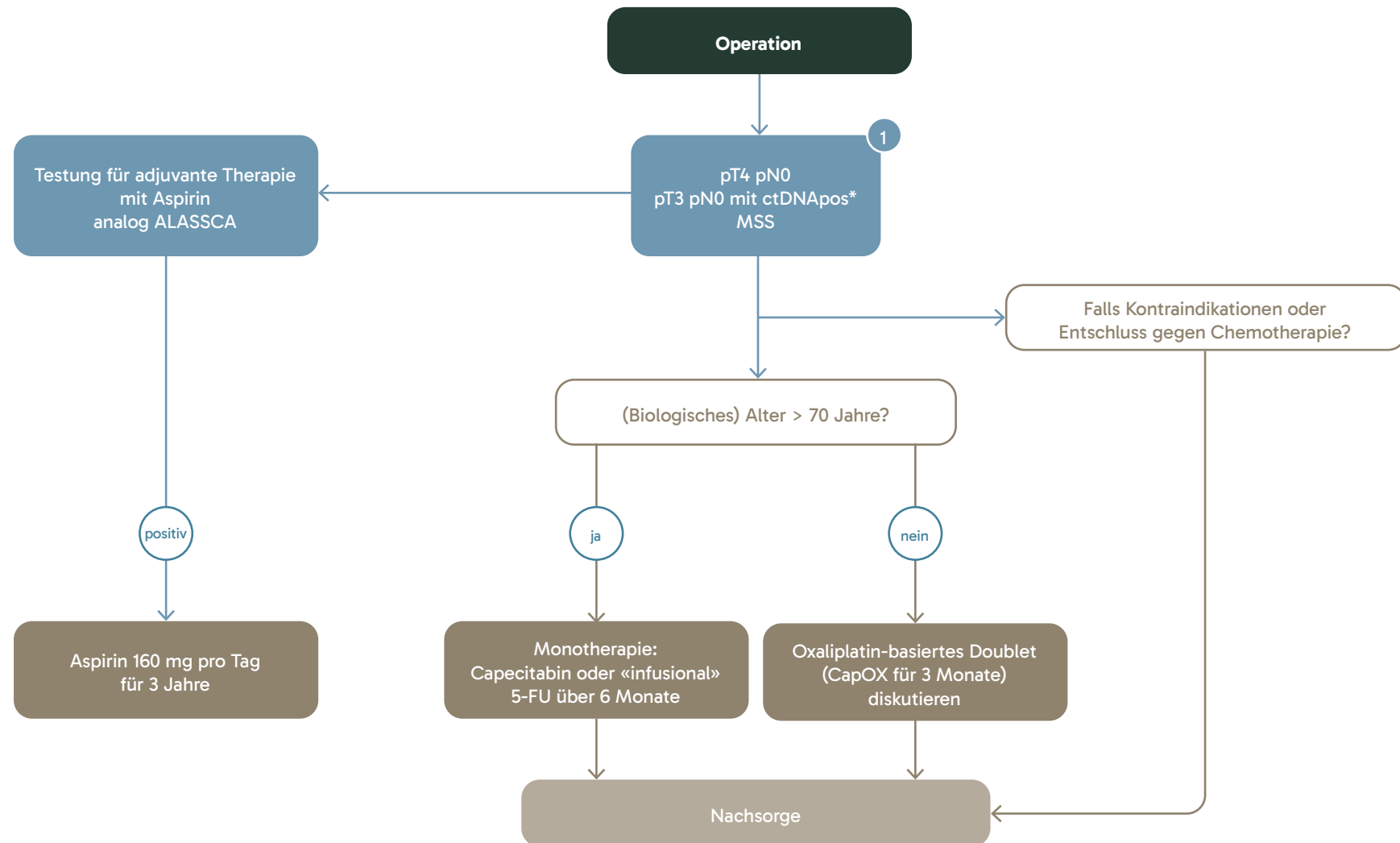
Kolonkarzinom – Stadium IV – nicht resektabel

Kolonkarzinom – Stadium IV – Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie

Kolonkarzinom – Stadium IV – Zweitlinientherapie

Kolonkarzinom – Stadium IV – ab Drittlinentherapie

Kolonkarzinom – Frühe maligne Läsionen



1

Risikofaktoren gem. ESMO-Richtlinie:

Hauptfaktoren:

- weniger als 12 untersuchte Lymphknoten
- pT4

Nebenfaktoren:

- G3
- Perineuralscheideninfiltration
- lymphovaskuläre Infiltration
- vaskuläre Infiltration
- erhöhtes präoperatives CEA
- obstruktiver Tumor
- ctDNA: Tumor-informed Test. Validierter Test: Natera

MMR-Protein-Defizienz und/oder MSI-high: insbesondere bei T3 bis T4a N0
keine adjuvante Chemotherapie indiziert

MSI-high: Beim CRC Stadium II kann bei lokal fortgeschrittenem Tumor wie zum Beispiel cT4b eine neoadjuvante Immuntherapie analog der NICHE-2-Studie mit Ipi/Nivo über 6 Wochen erwogen werden.

N

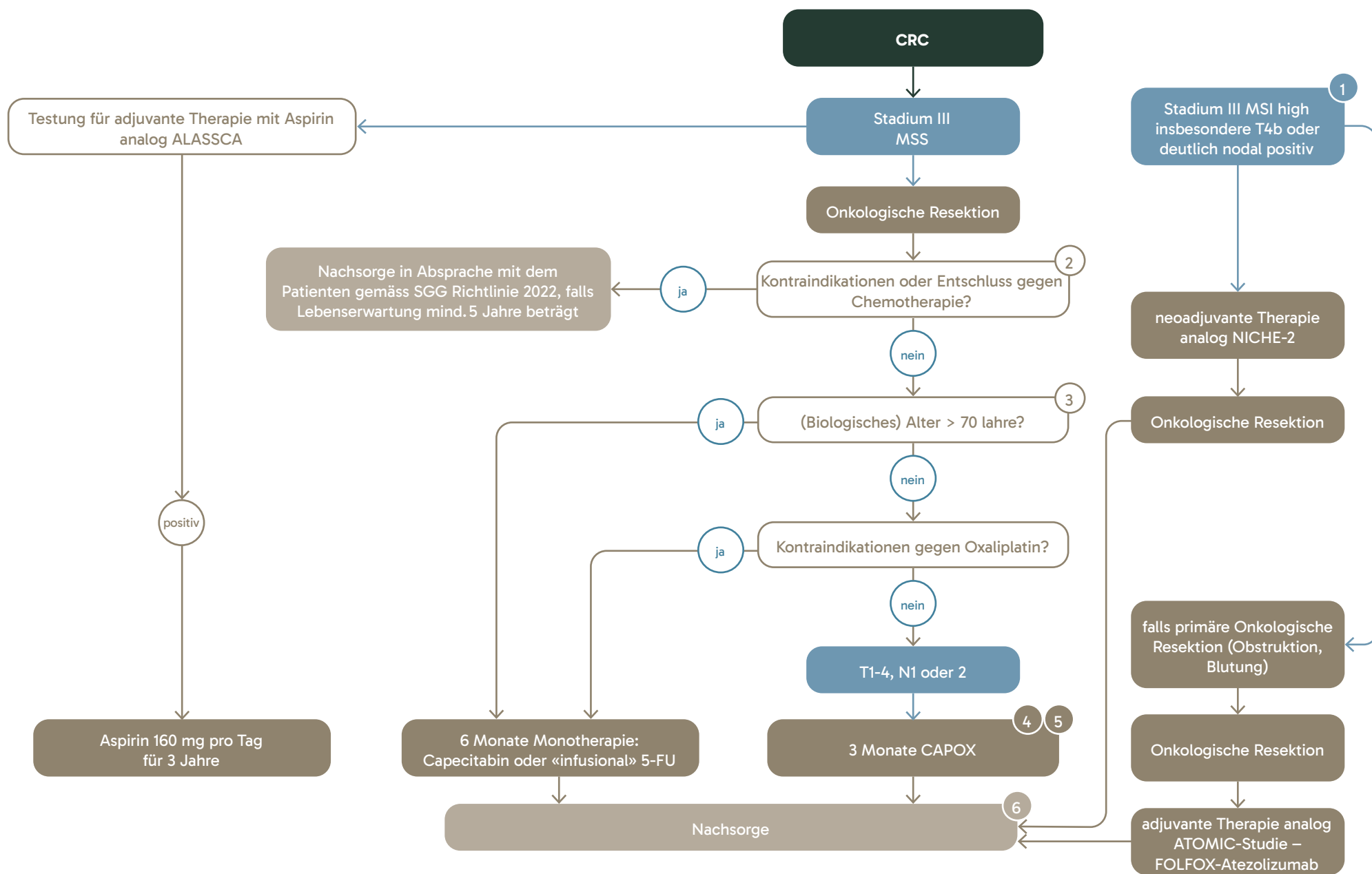
SGG: Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie und Therapie des kolorektalen Karzinoms.

(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.

Reseziertes Kolonkarzinom im Stadium II und III: Testung für adjuvant Aspirin analog ALASCCA-Studie erwägen: Mutationsanalyse PIK3CA, PIK3R1 und PTEN. Wenn positiv: Aspirin 160 mg täglich für 3 Jahre erwägen (Dosis so nicht erhältlich, Studie noch nicht publiziert)

Anna Martling et al. Low-dose aspirin to reduce recurrence rate in colorectal cancer patients with PI3K pathway alterations: 3-year results from a randomized placebo-controlled trial.. JCO 43, LBA125-LBA125(2025).



1 Beim CRC Stadium III kann bei MSI-high und in der Bildgebung fortgeschrittenem nodalen Befall oder T4b eine neoadjuvante Immuntherapie analog der NICHE-2-Studie mit Ipi/Nlvo über 6 Wochen erfolgen.

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 (Bolis 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.

Reseziertes Kolonkarzinom im Stadium II und III: Testung für adjuvant Aspirin analog ALASCCA-Studie erwägen: Mutationsanalyse PIK3CA, PIK3R1 und PTEN. Wenn positiv: Aspirin 160 mg täglich für 3 Jahre erwägen (Dosis so nicht erhältlich, Studie noch nicht publiziert)

Anna Martling et al. Low-dose aspirin to reduce recurrence rate in colorectal cancer patients with PI3K pathway alterations: 3-year results from a randomized placebo-controlled trial.. JCO 43, LBA125-LBA125(2025).

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 modi-

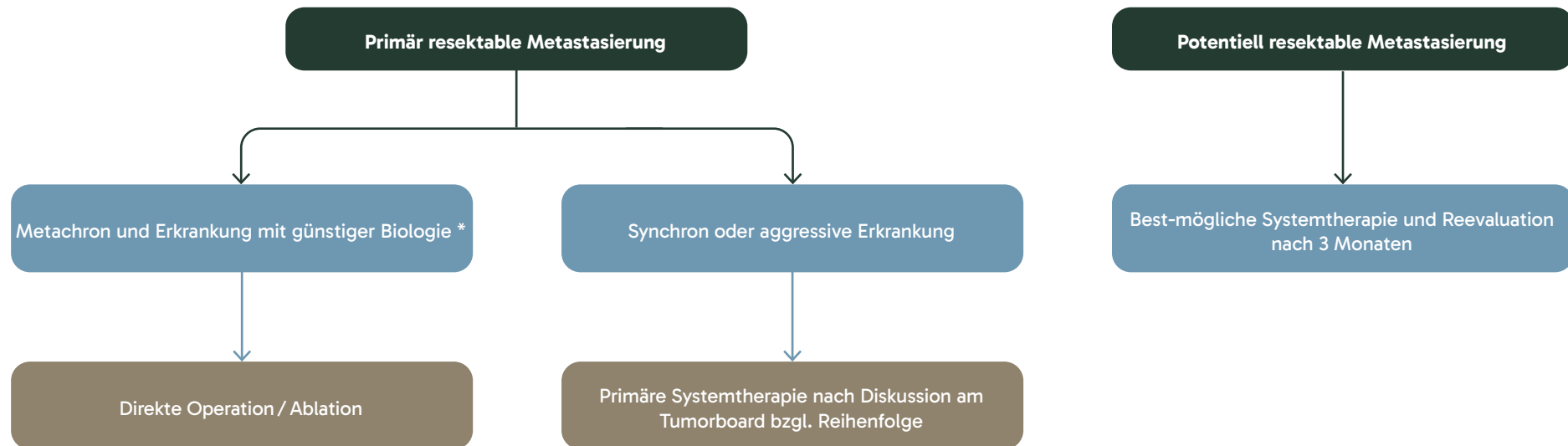
fiziertes FOLFOX-6. Der primäre Endpunkt war das DFS in allen Studien, die Eingang in die Analyse fanden. In der vorliegenden Analyse wurden neben dem DFS auch das rückfallfreie (relapse-free) und das Gesamtüberleben untersucht und ein Vergleich der Patientengruppen durchgeführt, die Capecitabin +/- 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 betrugen 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).

Reseziertes Stadium III MSI-high ohne neoadj. Therapie: FOLFOX-Atezolizumab (ATOMIC) für 6 Monate gefolgt von Atezolizumab für weitere 6 Monate erwägen.

(Frank A. Sinicrope et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). JCO 43, LBA1-LBA1(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA1)

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)

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



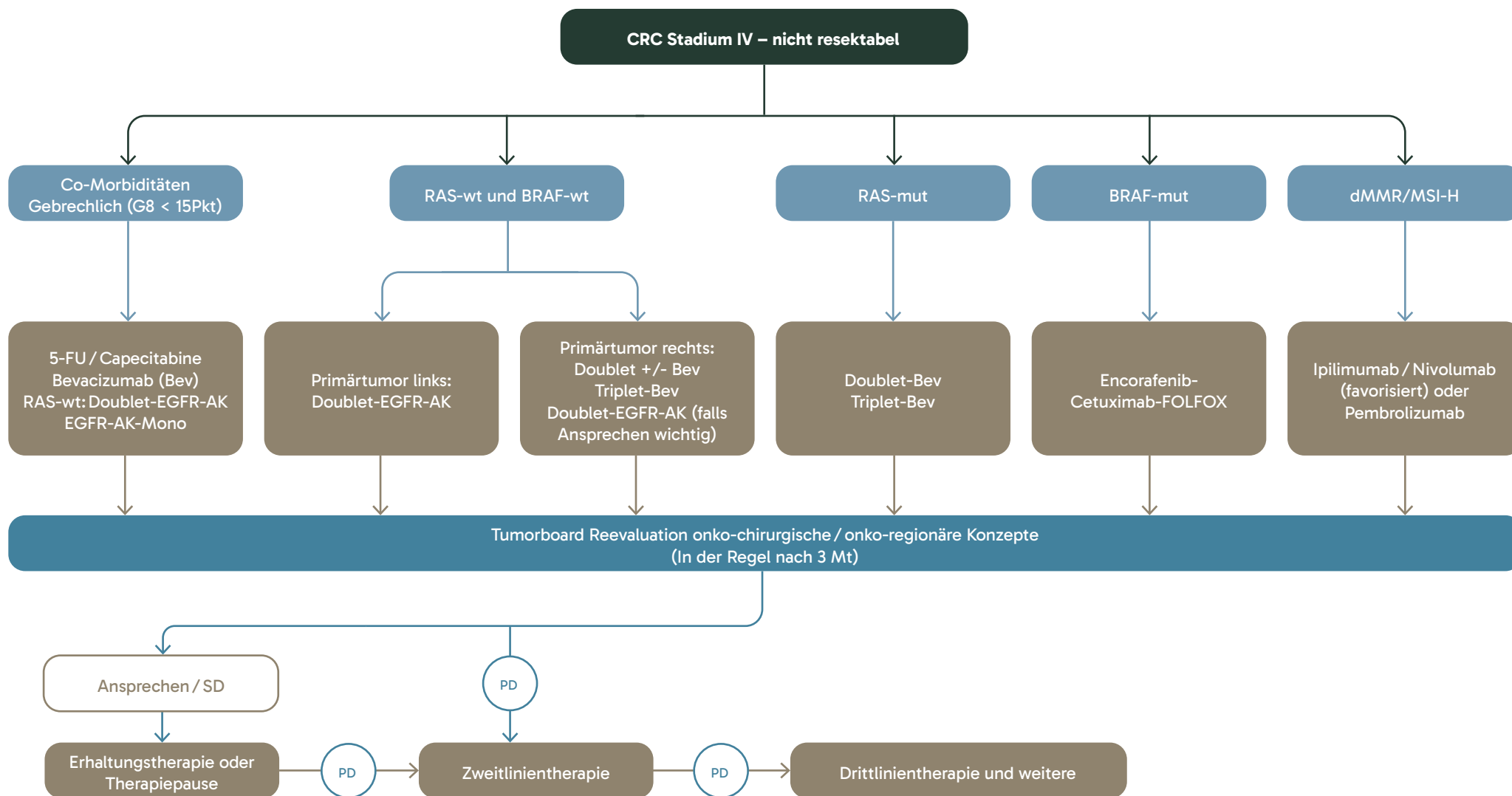
* Metastasierung im Abstand > als 12 Monate nach Behandlung Primärtumor

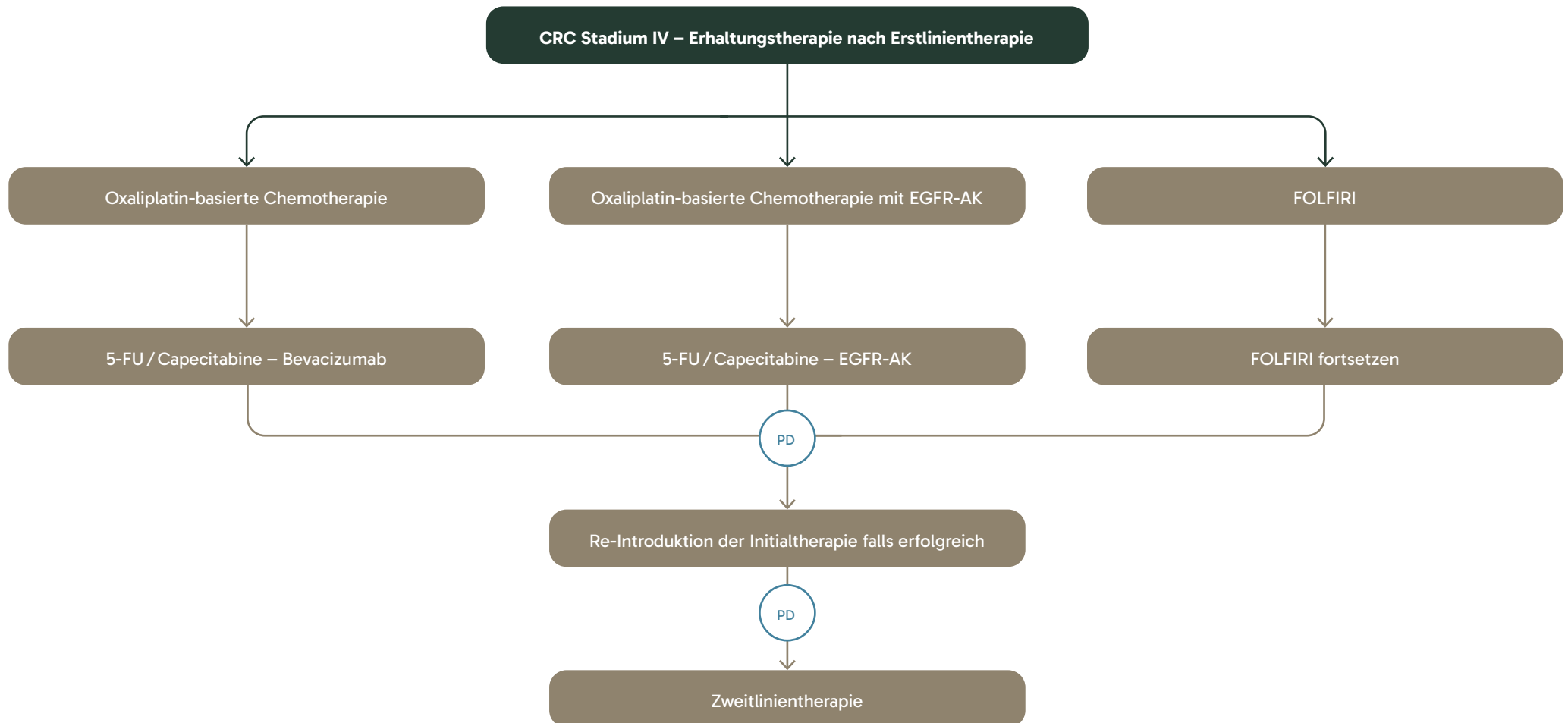
günstige Biologie: RAS/BRAF wt, low-grade

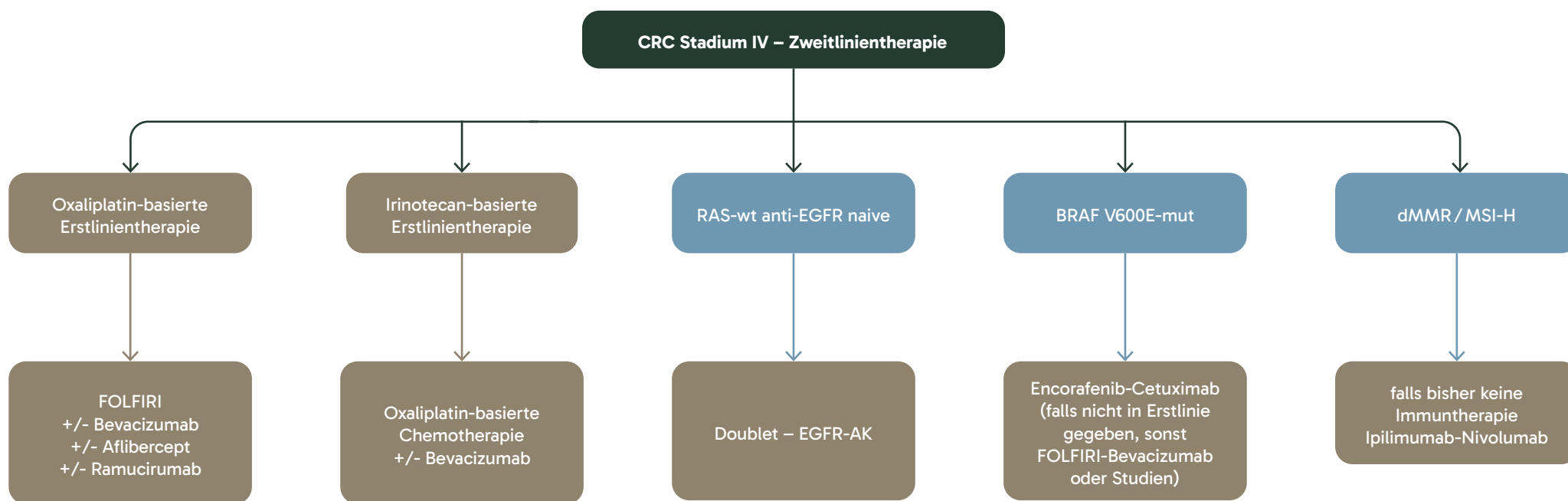
singuläre Metastase

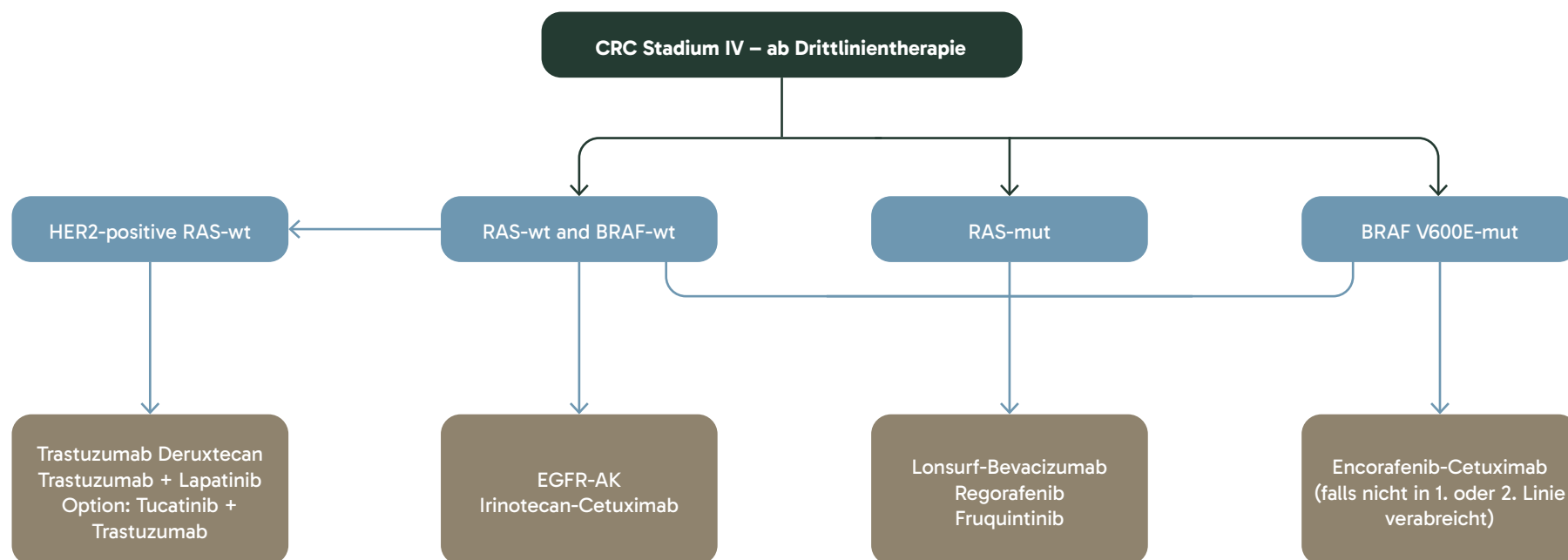
Bei Diagnose molekulare Testung!

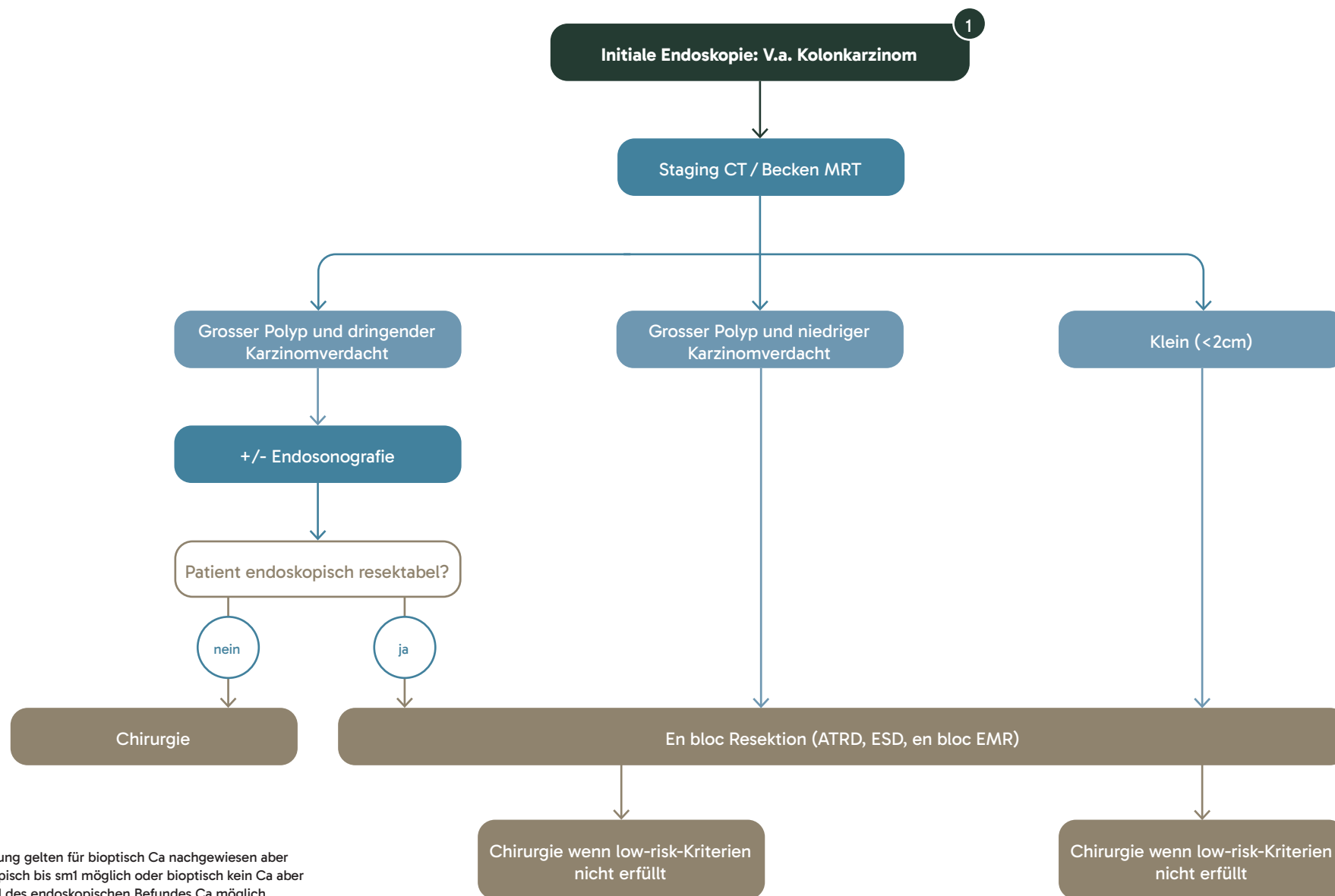
Falls MSI-high: primäre Immuntherapie











1

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

1

Konsensus-Empfehlungen zur Nachsorge nach endoskopischer Entfernung kolorektaler Polypen mit pT1-Karzinom gemäss SGG 2022:

Prognostische Klassifikation**Sessiler Polyp mit****Low-Risk-pT1-Karzinom**

Resektion endoskopisch und histologisch vollständig, R-Abstand > 1–2 mm

Differenzierung low-grade (G1–2)

Infiltrationstiefe <1000 µm

Keine Gefässinvasion, keine Lymphovaskuläre Infiltration

Tumor Budding BD 1

Gestielter Polyp mit**Low-Risk-pT1-Karzinom**

Resektion endoskopisch und histologisch vollständig

Differenzierung low-grade (G1–2)

Infiltrationstiefe Haggitt -Level 1–2, je nach Guideline auch Haggitt 3 (BSG)

(Polypenstiel karzinomfrei)

Keine Gefässinvasion, keine Lymphovaskuläre Infiltration

Tumor Budding BD 1

Therapeutisches Vorgehen**Sessiler / Gestielter Polyp mit****Low-Risk-pT1-Karzinom**

Alle Kriterien erfüllt: Endoskopische Kontrolle der Resektionsstelle nach

3 Monaten, wenn unauffällig: nach 1 Jahr, dann 3 Jahre

Sessiler / Gestielter Polyp mit**High-Risk-pT1-Karzinom**

Nicht alle Low-Risk-Kriterien erfüllt

Vorstellung Tumorboard, bei Operation Nachsorge

gemäss TNM-Stadium

Je nach Gesundheitszustand limitierte Resektion erwägen

RC

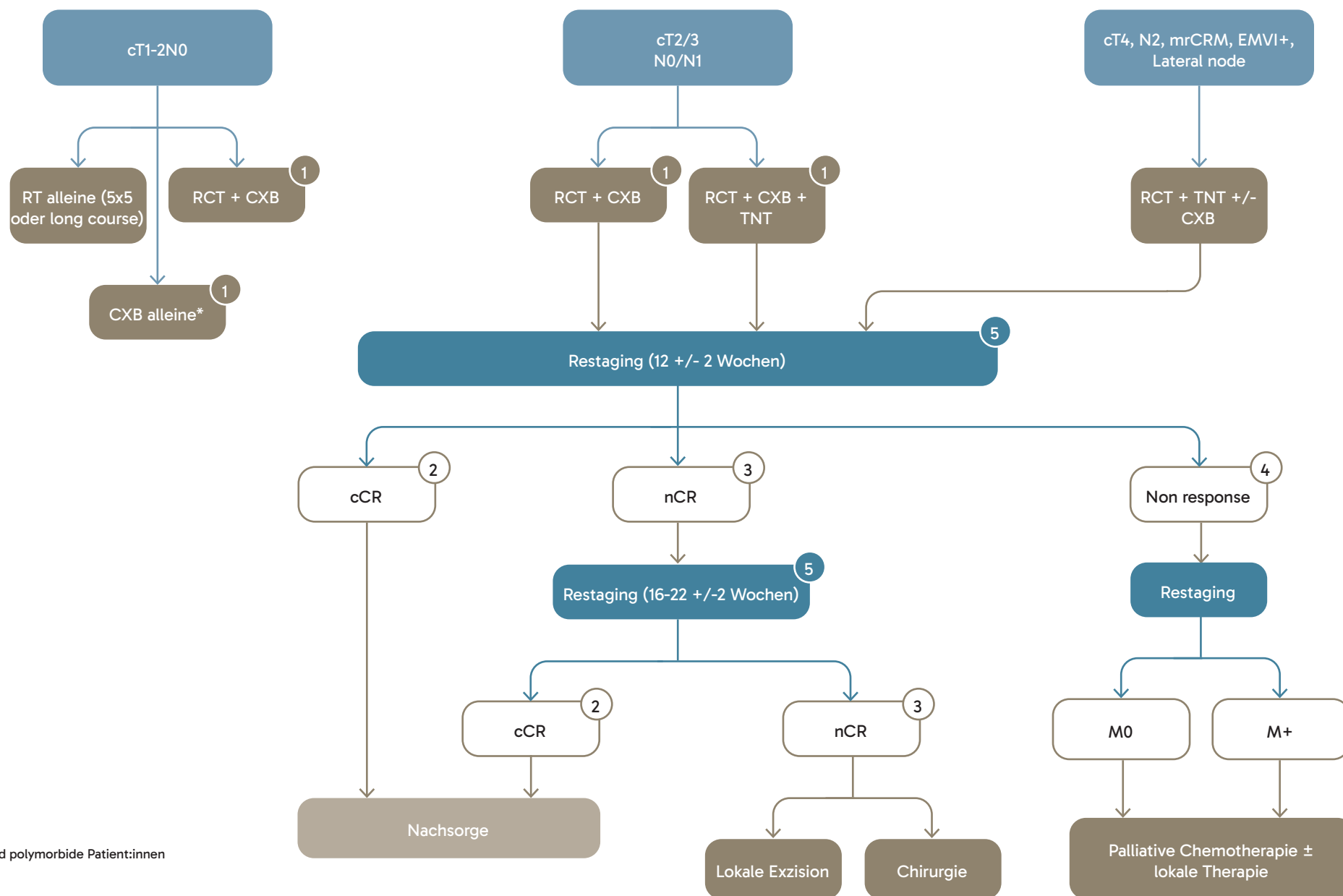
Rektumkarzinom – Organerhalt: Mittleres / distales Drittel, selekt. oberes Drittel MSS

Rektumkarzinom – MSS, geplante Resektion, Oberes Drittel (12 – 16 cm ab ano)

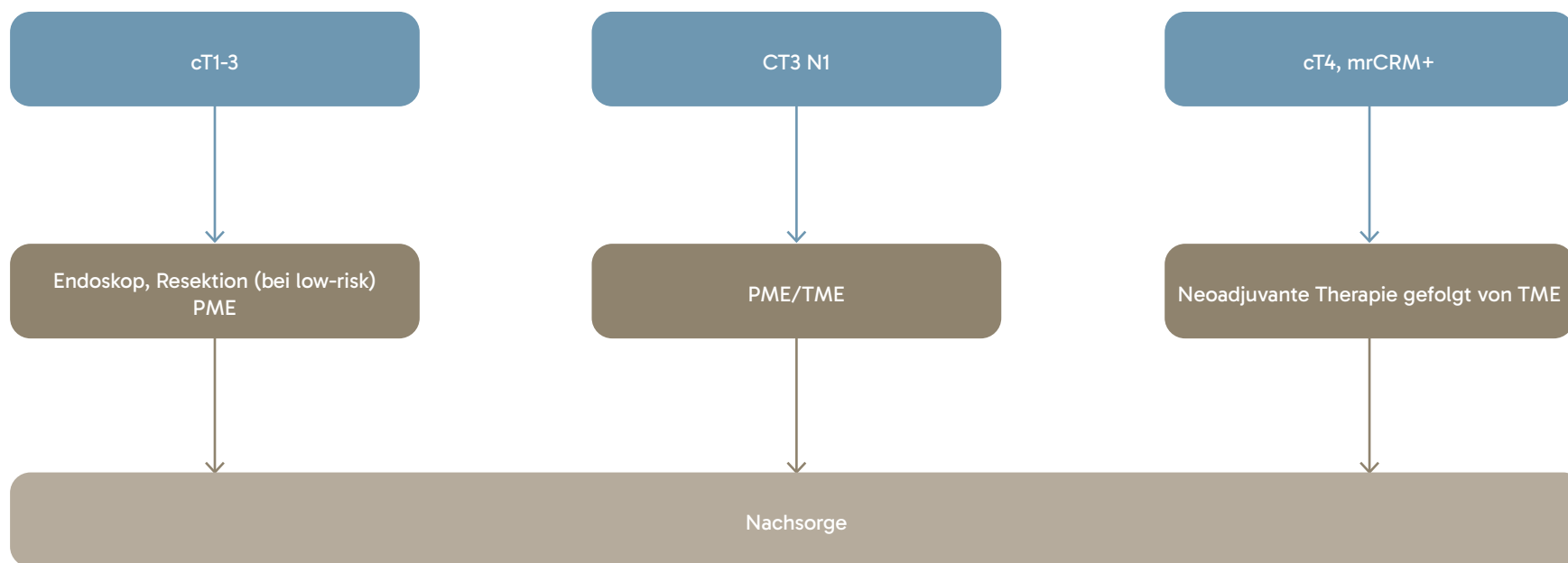
Rektumkarzinom – MSS, geplante Resektion, Mittleres Drittel (6 – 12 cm ab ano)

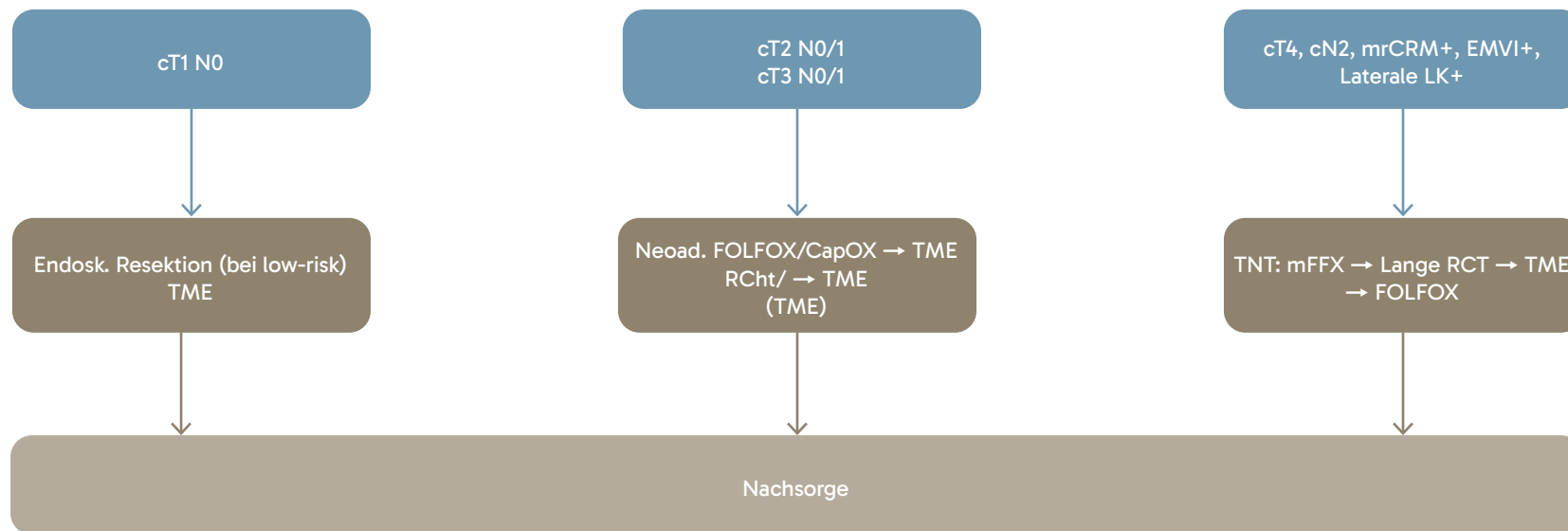
Rektumkarzinom – MSS, geplante Resektion, Unteres Drittel (0 – 6 cm ab ano)

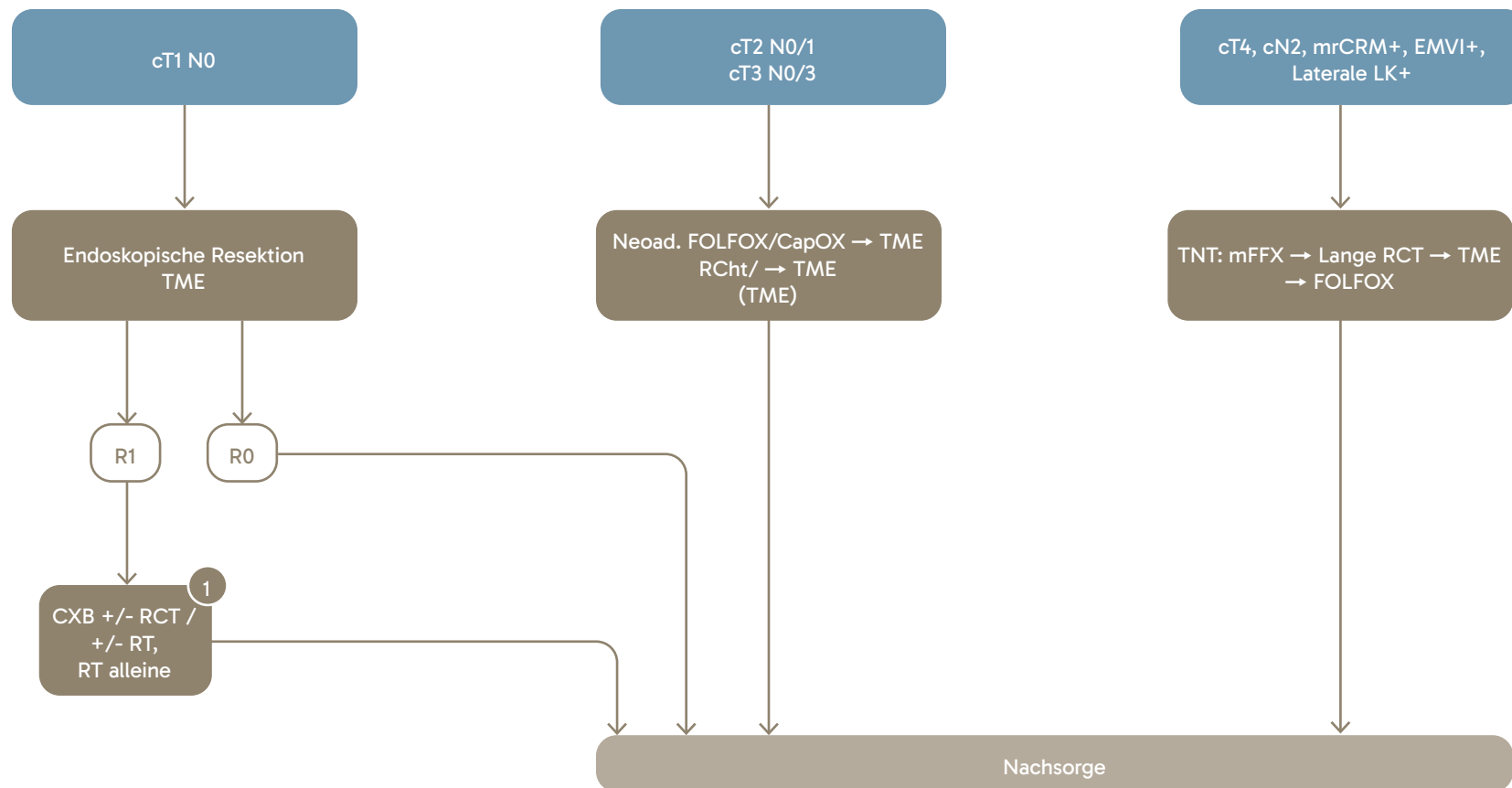
Rektumkarzinom



* ältere und polymorbide Patient:innen







Nicht-metastasiertes Rektumkarzinom – aktualisierte klinische Leitlinien mit Fokus auf Organerhalt

Diese aktualisierte Leitlinie reflektiert den Paradigmenwechsel in der Therapie des nicht-metastasierten Rektumkarzinoms: Der gezielte Organerhalt wird nicht mehr ausschliesslich bei Patienten mit früher Stadium, hohem Lebensalter oder Inoperabilität angestrebt, sondern etabliert sich auch bei operablen Patient:innen mit kurativer Zielsetzung als eigenständiges und gleichwertiges Therapieziel. Dieser Wandel beruht auf den Erkenntnissen mehrerer prospektiver, multizentrischer Studien (1-7) Die Leitlinien schlagen zwei gleichwertige Behandlungsstrategien vor: zum einen die primäre chirurgische Resektion, zum anderen ein organerhaltendes Konzept (z. B. totale neoadjuvante Therapie mit anschliessender Reevaluation und ggf. Watch-and-Wait). Die Wahl der Strategie erfolgt individuell, interdisziplinär und richtet sich nach Empfehlungen der ESMO, NCCN sowie der deutschen S3-Leitlinie.

Absolute Kontraindikationen für den Organerhalt existieren derzeit nicht. Allerdings erhöhen bestimmte Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für ein fehlgeschlagenes organerhaltendes Vorgehen:

- Extramurale venöse Invasion (ENVI)
- T4b-Tumoren
- Laterale Lymphknotenmetastasen, besonders bei vergrösserten (>7 mm short-axis) oder morphologisch suspekten Befunden

Diese Kriterien schliessen eine organerhaltende Therapie nicht aus, erfordern jedoch eine sorgfältige interdisziplinäre Entscheidung.

Stellenwert der Sequenz: Konsolidierungstherapie bevorzugt gegenüber Induktion:

Im Rahmen organerhaltender Strategien mit totaler neoadjuvanter Therapie (TNT) zeigt sich, dass eine Sequenz mit Konsolidierungstherapie nach der Radiochemotherapie wirksamer (besseres TME free survival) ist als ein Induktionsansatz vor Beginn der Strahlentherapie

Die Behandlung des Rektumkarzinoms erfordert die detaillierte multidisziplinäre Diskussion auf der Basis einer hochwertigen und detailliert befundeten Bildgebung.

Es besteht die ausdrückliche Notwendigkeit einer multidisziplinären Fallbesprechung.

Die GIOS berücksichtigen die unterschiedliche Expertise der vielen Zentren.

Die Bildgebung soll eine low-risk Gruppe von einer high-risk Gruppe trennen. Die ESMO-Guidelines betonen dieses Prinzip und verwenden die Kriterien der OCUM-Studie (13) (Ruppert et al. JCO 2023). Die low-risk Gruppe kann mit niedrigem Lokalrezidiv-Risiko primär operiert werden, ohne das Lokalrezidiv-Risiko zu erhöhen. Hochrisiko-Patienten sind definiert durch (c)T4, cN2, Invasion der mesorektalen Faszie (MRF+), extramurale vaskuläre Infiltration (EMVI+) und vergrösserte laterale Lymphknoten (≥ 7 mm).

Die ESMO-Guidelines nutzt die Kriterien der PROSPECT-Studie (14 Schrag et al. NEJM 2023), um Patienten zu identifizieren, die neoadjuvant eine alleinige Chemotherapie erhalten. Diese Patienten erfüllen die Kriterien T2 N+, oder T3 Nx, CRM ≥ 3 mm und eine Kontinenz-erhaltende OP muss vorab bestätigt sein.

Drei wesentliche Elemente sind allen nationalen und internationalen Guidelines gemeinsam. Eine Niedrig-Risiko Gruppe bedarf keiner neoadjuvanten Therapie. Alle anderen Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Metastasen und eine deutlich schlechtere Prognose. Organerhalt ist ein wichtiges Behandlungsziel.

Die GIOS legen einen deutlichen Schwerpunkt auf die neoadjuvante Therapie und den Organerhalt (15), und berücksichtigen die Verfügbarkeit der Contact-X-Ray-Brachytherapie in der Schweiz. Die OPRA (1) und auch OPERA 4) Studie mit hohen Organerhaltungsraten, sowie PRODIGE-23 (16) mit einem signifikanten Überlebensvorteil, beide mit einer «langen» Chemoradiotherapie haben diese Empfehlungen geprägt.

Neoadjuvante Chemotherapie: Capox / Folfox

Die überlegenen Arme der TNT, total neoadjuvante Behandlung waren: Rapido-Regime – SCRT – 6x Capox oder 9x Folfox, Chirurgie, ProDIGE-23 – 6x Folfox, CRT ("long-course"), Chirurgie, evt. gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie.

1 Fokale Kontaktstrahlentherapie (Papillon-CXB)

Randomisierte Studien (3-5), haben die Wirksamkeit der fokalen Kontakt-Brachytherapie (in der Schweiz bekannt als Papillon-Therapie) bei frühen, tiefsitzenden und mittelhohen Rektumkarzinomen belegt. Diese Technik ermöglicht eine sichere und effektive Dosisescalation mit dem Ziel einer langfristigen lokalen Remission und Organerhaltung.

Typischerweise wird die Papillon-Therapie bei kleinen Tumoren (< 3 cm Durchmesser) als Erstmassnahme durchgeführt, vor Beginn der externen Radiochemotherapie. Bei grösseren Tumoren kommt die Kontakttherapie in der Regel nach abgeschlossener Radiochemotherapie als gezielter Boost zum Einsatz. Die in der OPERA-Studie verwendete Dosis betrug 3 Fraktionen à 30 Gy.

Für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (LARC) ist die Papillon-Therapie derzeit kein standardisiertes Verfahren. Ihr Einsatz wird aktuell im Rahmen der prospektiven französischen TRESOR-Studie (8) evaluiert. Der Einsatz ist insbesondere dort sinnvoll, wo sich nach TNT ein begrenzter Resttumor nachweisen lässt, der durch eine gezielte lokale Eskalation möglicherweise kontrolliert werden kann.

Beurteilung des Therapieansprechens

Die klinische und bildgebende Evaluation des Tumoransprechens erfolgt nach den Kriterien aus prospektiven Studien und internationalen Leitlinien (ref). Sie umfasst:

- hochauflösende Magnetresonanztomographie mit T2- und Diffusionssequenzen,
- Rektoskopie
- digitale rektale Untersuchung (DRU)

Eine Biopsie wird nicht routinemässig empfohlen, da sie zwischen vitalem Tumorgewebe und Narben nicht sicher differenzieren kann. Das Ansprechen wird in drei Hauptkategorien eingeteilt:

2 Komplette klinische Remission (cCR):

Alle folgenden Kriterien sind erfüllt: keine Tumorresiduen in der MRT, glatte Narbe in der Endoskopie, kein Tastbefund bei der DRU

3 Nahezu komplette Remission (nCR):

Nur ein Teil der Kriterien ist erfüllt. Kleine Residuen oder Restsignale in der Bildgebung, flache Ulzerationen in der Endoskopie oder minimale Verhärtungen bei der DRU

4 Persistierende Erkrankung oder Progression (Non-Response oder Progressive Disease):

Fortbestehender Tumor oder Wachstum in der Bildgebung, positive Befunde bei Endoskopie und DRU.

5 Zeitpunkt und Ablauf der Remissionsbeurteilung

Eine erste klinische Kontrolle erfolgt typischerweise 4 bis 6 Wochen nach Abschluss der letzten Therapieeinheit, sei es Chemotherapie oder Radiochemotherapie. Diese frühe Untersuchung beinhaltet eine digitale rektale Palpation (DRU) und eine Rektoskopie. Ziel ist es, Patientinnen und Patienten mit eindeutigem Nichtansprechen (Non-Response) frühzeitig zu identifizieren und entsprechend rasch eine Operation zu planen. Der Zeitpunkt der ersten Anspruchsbeurteilung war in den bisherigen Studien uneinheitlich und häufig durch das jeweilige Studiendesign oder die Randomisierung vorgegeben. In der klinischen Praxis gilt jedoch eine Beurteilung nach 10 bis 12 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie als weitgehend akzeptierte Vorgehensweise. Bei Patientinnen und Patienten mit nahezu kompletter Remission (near-cCR) in der ersten Bildgebung wird eine zweite Reevaluation nach weiteren 8 bis 10 Wochen empfohlen. Studien zeigen, dass sich bei einem nicht unerheblichen Anteil dieser Patientengruppe eine verzögerte komplette Remission („delayed cCR“) einstellt (9). Die endgültige Entscheidung zwischen Watch-and-Wait und Operation sollte spätestens innerhalb von 24 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie getroffen werden, um eine potenzielle Erhöhung des onkologischen Risikos durch zu langes Abwarten zu vermeiden.

Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA)

Die klinische und radiologische Beurteilung des Ansprechens nach neoadjuvanter Therapie ist beim Rektumkarzinom häufig nicht eindeutig, insbesondere bei near-complete response. Die Analyse zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) stellt einen vielversprechenden molekularen Marker zur Beurteilung des Therapieansprechens dar und könnte insbesondere im Rahmen konservativer Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom eine wichtige Ergänzung zur konventionellen Diagnostik bieten (10-11). Derzeit ist die Anwendung von ctDNA im konservativen Management nicht standardisiert. Erste Daten deuten jedoch darauf hin, dass ctDNA künftig in folgenden Situationen klinisch relevant sein könnte: – als zusätzliche Entscheidungshilfe bei unklarer near-kompletter Remission zur Abwägung zwischen Watch-and-Wait und Resektion, – zur Risikoabschätzung und potenziellen Steuerung einer adjuvanten Therapie, insbesondere bei limitiertem Lymphknotenbefall (z. B. ypN1 mit 1–3 Lymphknoten <8 mm). Wir unterstützen die gezielte Implementierung der ctDNA-Analyse insbesondere in komplexen oder grenzwertigen Entscheidungssituationen. Angesichts ihres prognostischen und prädiktiven Potenzials ist zu erwarten, dass ctDNA in naher Zukunft eine wachsende Rolle in der individualisierten Behandlungsplanung und Nachsorge beim Rektumkarzinom spielen wird.

N Engmaschige Nachsorge bei Watch-and-Wait (W&W)

Die strukturierte Nachsorge ist gerade im Watch-and-Wait-Vorgehen essenziell, da die meisten Lokalrezidive in den ersten zwei Jahren nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie auftreten. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen deshalb ein engmaschiges Monitoring, typischerweise mit jeweils drei-monatigen Abständen in den ersten 24 / 36 Monaten, danach mit halbjährlichen Intervallen. Die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) fassen das Nachsorgeschema wie folgt zusammen

Mikrosatelliten-instabiles Rektumkarzinom (MSI):

Bei Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (fehlende Expression von MMR-Proteinen in der Immunhistochemie und/oder Mikrosatelliten-instabilität in der PCR-Untersuchung) soll eine Therapie mit Dostarlimab analog der AZUR-1-Studie eingesetzt werden. Dostarlimab wird 9 mal alle 3 Wochen in einer Dosis von 500 mg verabreicht (6 Monate Therapie) (13). Bei Erreichen einer klinischen Komplettremission folgt darauf eine regelmässige Surveillance. Falls keine klinische Komplettremission erreicht wird, Diskussion am Tumorboard bzgl. dem Stadium entsprechender neoadjuvanter Radio-Chemotherapie oder TNT.

Metastasierendes Kolonkarzinom:

Wir verweisen auf das Kapitel CRC.

Lokalrezidiv

Die seltenen Lokalrezidive bleiben ein Problem. Je nach Vorbehandlung können Chemotherapie, Radiochemotherapie, oder die endoluminale Brachytherapie (Kontakt X-Ray Brachytherapie, «Papillon»), alleine, oder sequentiell verwendet werden, mit und ohne anschliessender Chirurgie. Die Optionen sollten vollständig ausgenutzt werden und die Intensität der Behandlung und Ausmass der Chirurgie detailliert mit den Patient:innen besprochen werden.

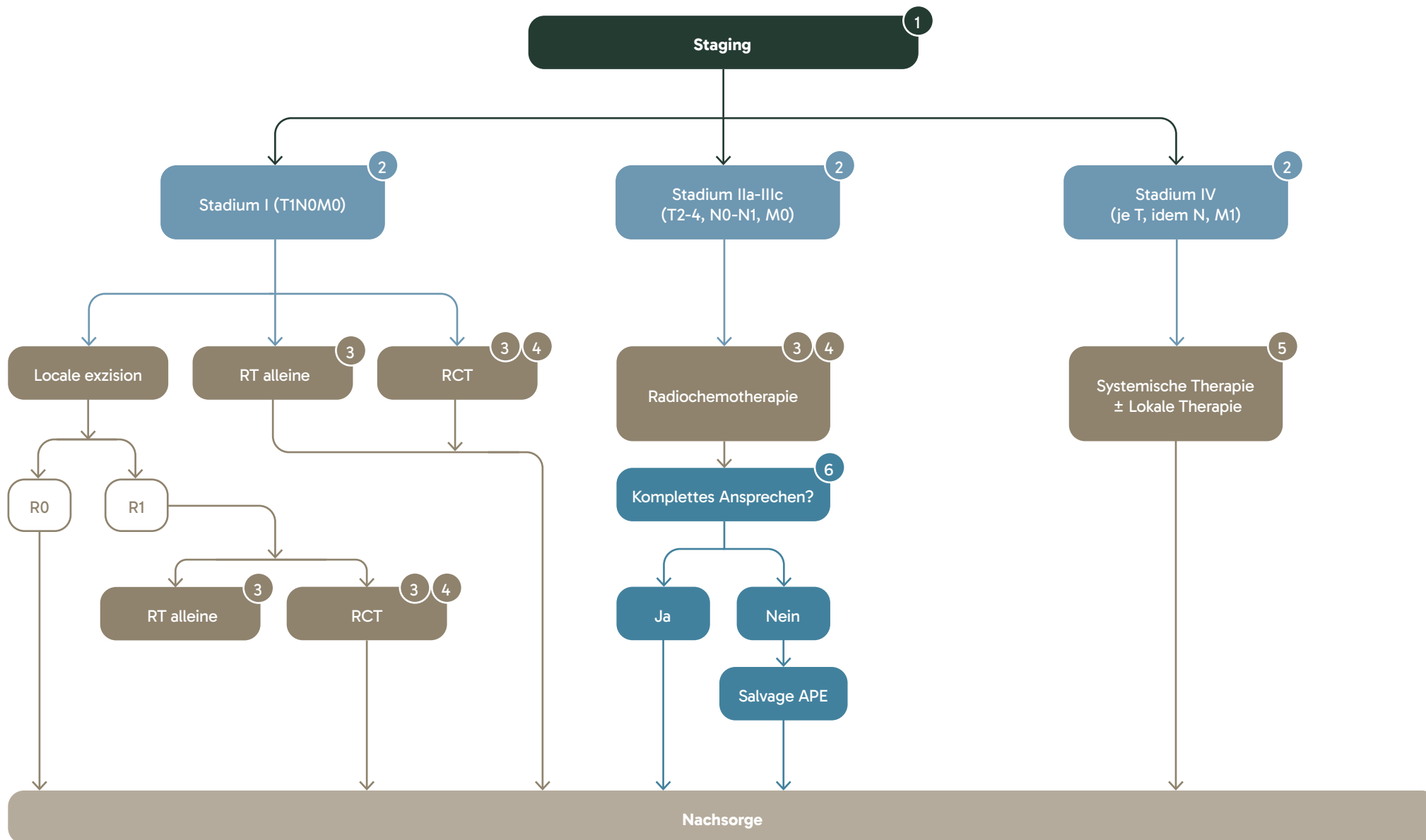
Literatur:

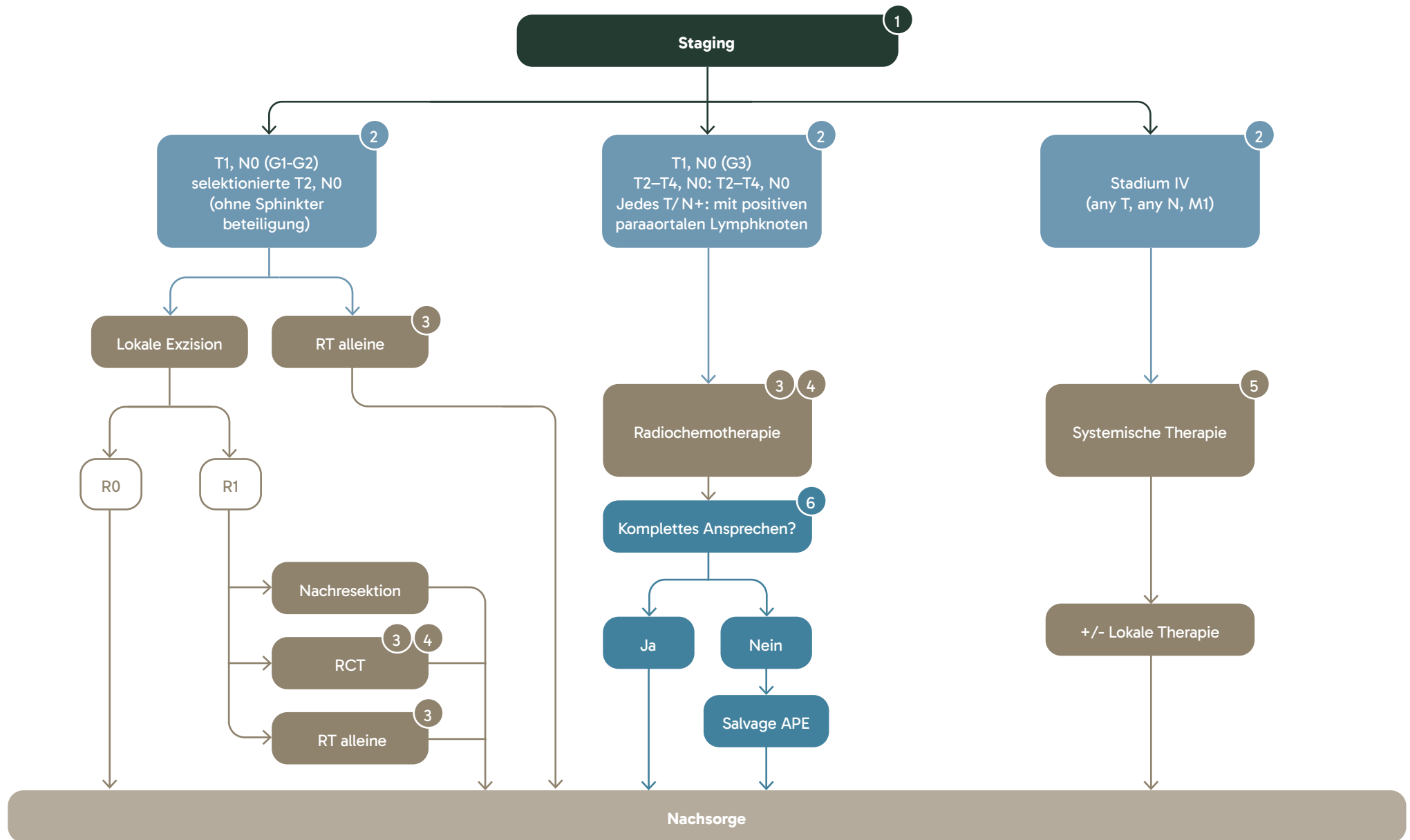
- OPRA Verheij et al JCO 2024
- Verheij FS, et al. Sustained organ preservation in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy: Long-term results of the OPRA trial. J Clin Oncol (Supplement 2025); Abstract No. 21.
- Gérard JP, Barbet N, Schiappa R, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact X-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost to improve organ preservation in early cT2–cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase III randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(4):356–367.
- OPERA Baron et al. Ann Oncol 2025
- Garant A, Vasilevsky CA, Boutros M, et al. MORPHEUS Phase II–III study: A pre-planned interim safety analysis and preliminary results. Cancers (Basel). 2022;14(15):3665. doi:10.3390/cancers14153665
- Marijnen CAM, de Wilt JHW, Bach SP, et al. Organ preservation in early/intermediate-stage rectal cancer: Results from the randomized STAR-TREC phase II/III trial.
- Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(9):761–770. doi:10.1016/S2468-1253(20)30189-8
- ClinicalTrials.gov. TRESOR – Trial on Rectal Cancer Extended Organ Preservation Strategy With Oncologic Reassurance. NCT04862844.
- Thompson HM, Omer DM, Lin S, et al. Organ preservation and survival by clinical response grade in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy: A secondary analysis of the OPRA randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2024.
- Tie J, Cohen JD, Wang Y, Gonzalez Ginestet P, et al. Circulating tumor DNA analysis informing adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: The randomized AGITG DYNAMIC-Rectal study.
- van Rees JM, Wullaert L, Grüter AAJ, et al. Circulating tumour DNA as biomarker for rectal cancer: A systematic review and meta-analyses.
- Truninger K, Lugli A, Köberle D, et al. Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie und Therapie des kolorektalen Karzinoms. Im Auftrag des Vorstandes der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG).
- OCUM Ruppert et al JCO 2023
- PROSPECT Schrag et al NEJM 2023
- TNT Audisio et al. JAMA Oncol. 2025 Sep 1;11(9):1045-1054
- Prodige-23 Conroy et al Ann Oncol 2024

Analkarzinom (AC)

Analkanalkarzinom (Plattenepithelkarzinom)

Analrandkarzinom





1 Einleitung

Das Analkanalkarzinom stellt mit weniger als 5% aller bösartigen Tumoren im Gastrointestinaltrakt und einer Inzidenz von 1-2 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr einen relativ seltenen Tumor dar. Das Plattenepithelkarzinom des Analkanals und des Analrandes entsteht in der Regel aufgrund einer langanhaltenden Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV), wobei HPV 16 eine herausragende Rolle spielt. Bei HIV-infizierten Personen sind fast alle Analkanalkarzinome HPV-positiv. Bei immungeschwächten Patienten ist HPV 16 seltener nachweisbar als bei immunkompetenten Personen, während andere HR-HPV-Typen wie HPV 18, 31 und 33 häufiger vorkommen.

Analkanalkarzinome und Analrandkarzinome werden basierend auf ihrer Lage und Ausbreitung unterschieden. Die Unterscheidung zwischen Analkanalkarzinom und Analrandkarzinom ist wichtig für die korrekte Diagnose und Behandlungsplanung.

Grundsätzlich sollten die folgenden klinischen Kriterien angewendet werden:

- Analrandkarzinome sind mit ihrem überwiegenden Gewebeanteil innerhalb eines Radius von 5 cm um die Linea anocutanea lokalisiert.
- Analkanalkarzinome: liegen mindestens teilweise so tief im Analkanal, dass eine Sichtbarkeit des makroskopischen Tumorbefundes nicht oder nicht vollständig ist.

Diese Empfehlung konzentriert sich auf das Plattenepithelkarzinom des Analkanals und des Analrandes bei immunkompetenten Patienten.

1 Diagnostik

Die Diagnostik des Analkanalkarzinoms umfasst mehrere wichtige Untersuchungen. Dazu gehören die digital-rektale Untersuchung sowie die Proktoskopie, Rektoskopie und die anale Endosonographie, um den genauen Umfang und die Lage des Tumors zu bestimmen. Eine vollständige Kolonoskopie wird empfohlen, um eine mögliche Synchronität mit kolorektalen Neoplasien auszuschließen.

Eine Biopsie ist entscheidend für die histopathologische Diagnose und das Staging des Tumors. Bildgebende Verfahren wie MRT, CT oder PET-CT werden präferenziell eingesetzt, insbesondere bei einem Tumorstadium \geq T2, um die Ausbreitung des Tumors und das Vorhandensein von Metastasen zu beurteilen.

Es wird empfohlen, HIV- und HPV-Tests durchzuführen, da diese Infektionen prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines Analkanalkarzinoms darstellen können. Bei weiblichen Patienten im Stadium T4 wird eine gynäkologische Abklärung empfohlen. Zusätzlich sollte eine Diskussion und Beratung über das Fertilitätsrisiko Teil der Diagnostik sein.

2 Staging

Das TNM-Staging-System für Analkanalkrebs, entwickelt von der AJCC (9. Version, 2022), wird zur Stadieneinteilung verwendet. Da die aktuellen Empfehlungen für die primäre Behandlung von Analkanalkrebs selten eine primäre chirurgische Entfernung vorsehen, werden diese Tumoren klinisch graduiert, wobei der Fokus auf der Grösse des primären Tumors liegt. Dies wird durch klinische Untersuchung erreicht.

Es ist wichtig zu beachten, dass in der Vergangenheit für die Stadieneinteilung des Analrandkarzinoms das AJCC TNM Hautkrebsstaging-System verwendet wurde, da beide Krebsarten eine ähnliche Biologie aufweisen. Allerdings wurden mit der 7. Ausgabe des AJCC Cancer Staging Manual erhebliche Änderungen am Staging des kutanen Plattenepithelkarzinoms vorgenommen. Diese Neue Klassifikation geeignet sich aber weniger für die Stadieneinteilung von perianalen Tumoren. Darüber hinaus zeigen viele perianale Tumore eine Beteiligung des Analkanals oder weisen hochgradige präkanzeröse Läsionen im Analkanal auf. Es ist wichtig, nach einer solchen Beteiligung des Analkanals zu suchen, insbesondere wenn eine lokale Exzision in Betracht gezogen wird.

3 Radiotherapie: (ESMO-RTOG –NCCN Leitlinien)

Die Radiotherapie soll im Rahmen der Radiochemotherapie in kontinuierlicher Form, ohne geplante Therapiepausen erfolgen und wird mit intensitätsmodulierten Techniken (VMAT-IMRT) durchgeführt.

Im Analkanal umfasst das Gross Tumor Volume (GTV) das makroskopisch sichtbare Tumorgewebe, das durch bildgebende Verfahren und klinische Untersuchungen identifiziert wurde. Das Clinical Target Volume (CTV) beinhaltet das GTV sowie das umliegende Gewebe und regionale Lymphknotenstationen, die potenziell mikroskopisch von Tumorzellen betroffen sein könnten, um eine vollständige Tumorkontrolle zu gewährleisten. Das Zielvolumen soll immer die regionalen Lymphabflussgebiete einschließen. Diese umfassen das mesorektale Lymphabflussgebiet, sowie die beidseitigen iliakal internen, iliakal externen, obturatorischen, präsakralen und inguinalen Lymphknoten. Nur in bestimmten Fällen, wie bei T1-Tumoren ohne verdächtige Lymphknoten (N0) und mit günstigen Prognosefaktoren (z.B. G1-2, p16+, weibliches Geschlecht), kann auf die Bestrahlung der Lymphabflussgebiete verzichtet werden.

Die Strahlentherapiedosis variiert in Abhängigkeit vom Tumorstadium. Aktuelle Studien (PLATO-Trial ACT4) haben gezeigt, dass bei frühen Stadien (T1–2 < 4 cm, N0/X) eine Dosisdeeskalation möglich ist. Gemäss dieser Studie kann die Dosis auf 41,4 Gy begrenzt werden. Derzeit gibt es keinen nachgewiesenen Nutzen für Dosen über 59,4 Gy. Der PLATO-Trial ACT5 läuft aktuell und untersucht, ob eine Dosisdeeskalation auf 61,6 Gy bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3/4, N any; T2, N1–3) von Vorteil ist.

4 Chemotherapie:**Capecitabin + Mitomycin + RT**

Capecitabin 825 mg/m² PO BID Montag–Freitag, nur an den Tagen der Strahlenbehandlung, während der gesamten Dauer der RT
Mitomycin 10 -12 mg/m² an Tag d1 oder in zwei Zyklen (Tag d1 und d29), zusammen mit RT

5-FU + Mitomycin + RT

Kontinuierliche Infusion 5-FU 1000 mg/m² /Tag IV an den Tagen 1–4 und 29–32
Mitomycin 10 -12 mg/m² an Tag d1 oder in zwei Zyklen (Tag d1 und d29), zusammen mit RT

5-FU + Cisplatin + RT

Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 Kontinuierliche Infusion 5-FU 1000 mg/m² / Tag IV an den Tagen 1–4 Wiederholung alle 4 Wochen zusammen mit RT

Die Standard-Chemotherapie besteht aus einer Kombination von 5-FU und zwei Zyklen Mitomycin. Die Überlegenheit dieses kombinierten Regimes wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen. Obwohl beide Regime (5-FU allein vs. 5-FU und Mitomycin) hinsichtlich der kompletten Remission äquivalent sind, zeigen sich signifikante Vorteile für das kombinierte Chemotherapie-Regime bezüglich des rezidivfreien und stomafreien Überlebens. CAVE AT: Eine stratifizierte Analyse nach Stadien zeigt, dass der signifikante Vorteil beim stomafreien Überleben auf T3- und T4-Tumore beschränkt ist, jedoch nicht

auf T1- und T2-Tumore zutrifft. Dies sollte besonders bei älteren und vulnerablen Patienten berücksichtigt werden, unter Berücksichtigung der höheren Toxizität der kombinierten Behandlung

Obwohl die Cornestone-Studien mit 5-FU durchgeführt wurden, zeigt sich heute eine Äquivalenz der beiden Regime 5-FU und Capecitabin, bezüglich des Gesamtüberlebens und der vollständigen Remission. 5-FU wird zunehmend durch Capecitabin ersetzt, da es oral verabreicht werden kann und weniger Toxizität (Grad 3/4 Neutropenie und Leukopenie) aufweist.

Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie Stadium I

Es gibt keine ausreichenden Beweise für eine evidenzbasierte Empfehlung zur alleinigen Strahlentherapie oder kombinierten Radiochemotherapie bei Patienten mit lokalisierten Stadien des Analkanalkarzinoms. Die verfügbaren Daten stammen ausschliesslich aus retrospektiven Analysen. Insbesondere für ältere Patienten (56-85 Jahre) mit Stadium I Analkanalkarzinomen zeigen sich keine signifikanten Vorteile der Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie.

Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie Stadium I-III

Es liegen zwei RCTs vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine alleinige Radiotherapie oder für eine kombinierte Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (Stadium II-III) erstellt. Davon abgesehen, dass keine separate Darstellung hinsichtlich verschiedener Lokalisationen (Analkanalkarzinom vs. Analrandkarzinom), Stadien, Geschlechter oder Komorbiditäten vorliegt, zeigen diese Studien deutliche Vorteile für die kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie bezüglich krankheitsspezifischer Mortalität, vollständigem Ansprechen, Rückfall- und Stomafreiheit.

Es gibt keine Evidenz für eine Induktionschemotherapie oder eine Erhaltungstherapie, und diese sollten nicht durchgeführt werden

5 Therapie des metastasierten Analkanalkarzinoms (Stadium IV)

Bei einem metastasierten Analkanalkarzinom im Stadium IV sollte die weitere Behandlungsplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen. Platin-basierte Chemotherapien gelten derzeit als Standardbehandlung für Analkanalkarzinome im Stadium IV sowie für nicht resezierbare lokale Rezidive nach Radiochemotherapie. Bei gleichzeitig metastasier-

tem Analkanalkarzinom im Stadium IV kann abhängig von der Tumorlast und den Symptomen eine zusätzliche lokale Therapie für den Primärtumor in Betracht gezogen werden.

POD1UM-303/InterAACT 2-Phase-3-Studie bietet Grundlage für neue Erstlinientherapie beim metastasierten Analkanalkarzinom. Durch die Hinzunahme von Retifanlimab (PD1-Inhibitor) zur Standarderstlinie bestehend aus Carboplatin/Paclitaxel zeigt sich ein PFS-Benefit (Median progressions-free survival 9.3 months vs. 7.4 months (one-sided p=0.0006))

6

Bewertung des Ansprechens nach primärer Radiochemotherapie

Zur Beurteilung des Ansprechens nach kombinierter Radiochemotherapie sollte 8-12 Wochen nach Abschluss der RCT eine klinische Untersuchung (Digital-Rektale-Untersuchung, Proktoskopie) erfolgen. Die Feststellung einer vollständigen Remission findet nach 24 Wochen (6 Monaten) nach Abschluss der RCT statt und umfasst ebenfalls eine Digital-Rektale-Untersuchung und eine Proktoskopie. Bei vollständiger klinischer Response sollte keine Biopsie zur histopathologischen Bestätigung des Ansprechens durchgeführt werden. 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie sollte eine MRT des Beckens zur Befundbestätigung und als Ausgangsbefund für die Nachsorge durchgeführt werden. *Ein PET-CT kann durchgeführt werden, ist aber nicht zwingend erforderlich.

Aller Patient*innen mit Analkanalkarzinom sollte nach einer kurativen Behandlung eine protokollgesteuerte Nachsorge angeboten werden. Dies wird multidisziplinär über einen Zeitraum von fünf Jahren stattfinden. Die Nachsorgeuntersuchungen sollten Anamnese, klinisch-instrumentelle und bildgebende Untersuchungen umfassen.

N

Die Nachsorge erfolgt unter der Voraussetzung, dass es nach dem ersten Restaging kein Nachweis von Tumorpersistenz gibt. Folgt während der Nachsorge ein «Local Relapse» wird eine Nachresektion empfohlen. Wird ein «Distance Relapse» diagnostiziert, beginnt man mit Systemischer Therapie, siehe Punkt 5.

Untersuchung	Monate nach erfolgreichem Therapieabschluss													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
Klinische Untersuchung inkl. inguinaler Palpation und digital-rektaler Untersuchung	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
Proktoskopie und gg. Rektoskopie	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
CT-Thorax und Abdomen mit Kontrastmittel ^(*)		X				(X)			(X)					
Optimal PET/CT*		(X)				(X)			(X)					

Tabelle 1: Nachsorgeuntersuchungen bei Patient:innen mit Analkanalkarzinom

Rezidivtherapie

Für den Rezidivfall gibt es mehrere Optionen. Die abdominoperineale Resektion, ggf. auch als multiviszzerale Resektion, stellt einen Standard dar. Wegen der Funktionsverluste und Morbidität dieses Eingriffs sollten systemische, neoadjuvante Optionen geprüft werden. Insgesamt ist die Ansprechrate dieser Therapien eher niedrig, aber einzelne Patienten haben, sowohl mit Chemotherapie als auch insbesondere mit Checkpoint-Inhibitoren ein sehr gutes Ansprechen gezeigt, wie Kasuistiken berichten.

Die Chemotherapien sind meist Fluoropyrimidin basiert. Publierte Serien sind klein und heterogen, teilweise mit sehr gutem Ansprechen bis zur kompletten Remission.

Bei Patienten mit inoperablem oder metastasierten Analkanalkarzinom hat die POD1UM-303/InterAACT-2 Phase III Studie die Kombination von Retifanlimab, Carboplatin und Paclitaxel als neuen Standard etabliert (Rao et al. Lancet 2025).

Impressum

Ursprünglicher Herausgeber Therapiealgorithmen Onkologie

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

Herausgeber der Schweizer Version

Gastrointestinales Tumornetzwerk Zürich (GITZ)
Seestrasse 259
8038 Zürich
Schweiz

3. Auflage, Zürich: 2026

Kontakt

Telefon +41 77 266 93 02
E-Mail info@gitz.ch
Web www.gitz.ch

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.

Layout

lückenlos · Tumbelenstrasse 60e · 8330 Pfäffikon
www.lueckenlos.ch

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.

Diese Publikation wurde mit finanzieller Unterstützung und ohne jeglichen Einfluss auf den Inhalt unterstützt von:
Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Incyte, Jazz Pharmaceuticals, MSD Merck Sharp & Dohme, Servier

