

Colorektalkarzinom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Michael Schiffer (SK); Holger Rumpold (OKL); Bernhard Furtmüller (RI); Helwig Wundsam (OKL); Peter Adelsgruber (RI); Clemens Venhoda (OKL); Gernot Böhm (OKL); Klemens Rohregger (OKL); Gebhard Kurzweil (SK)
Leitlinie geprüft von:	Ansgar Weltermann (TZ); Dieter Rossmann(PEK); Matthias Biebl (OKL); Christoph Kopf (SD); Florian Roitner (BR); Sigrid Kastl (BR); Sonja Heibl (Wels); Gudrun Piringner (KUK); Jürgen Huber (OKL); Bernhard Reiter (OKL); Claus Kölblinger (RI); Michael Kopp (SK); Andreas Dunzinger (SK); Johann Feichtinger (OKL); Lukas Kocik (OKL); Alexander Lindorfer (OKL); Beatrix Murauer (SK); Thomas Bauer (OKL); Michael Wacha (FR); Wolfgang Zaglmaier (OKL); Josef Dierneder (OKL); Georg Spaun (OKL); Ulrich Popper (OKL); Franz Romeder (OKL); Thomas Schermaier (KWG); Walter Schauer (KWG); Andreas Shamiyeh (KUK); Michael Danzmayr (KUK)
Fachliche Freigabe:	Michael Schiffer Revision 24.03.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums gspag-Elisabethinen und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend enzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines.....	3
2	Diagnostik und Scoring	4
2.1	Colonkarzinom Neudiagnose	4
2.2	Rektumkarzinom Neudiagnose	5
2.3	Rektumkarzinom (Primum in situ, nicht metastasiert) zur präop. Responsebeurteilung nach neoadjuvanter Chemo-/Radiatio.....	6
2.4	Rektumkarzinom - LARS-Score	7
2.5	Primär metastasiertes Colon-bzw. Rektum-Ca (Primum in situ) nach neoadj. Radio-/Chemotherapie zur präoperativen Responsebeurteilung	8
2.6	V.a. oder gesichertes Rezidiv CRC nach Abschluss der neo-/adjuvanten Therapie	9
2.7	Anmerkungen Pathologie.....	10
2.7.1	Endoskopische Präparate	10
2.7.2	Chirurgische Präparate	10
2.8	Testalgorithmus zur Abklärung auf Lynchsyndrom / MSI-Testung.....	12
2.9	Anmerkungen zur RAS- und BRAF-Testung.....	13
2.9.1	RAS-Testung.....	13
2.9.2	BRAF-Testung.....	13
2.10	CRC TNM-Klassifikation (Version 8).....	14
2.11	CRC UICC-Stadien	15
3	Behandlungsplan	16
3.1	Colonkarzinom, nicht metastasiert	16
3.2	Metastasiertes Colonkarzinom	17
3.2.1	Metastasiertes Colonkarzinom: Therapie-Prinzipien	17
3.2.2	Metastasiertes Colonkarzinom: Gesamtüberblick	19
3.2.3	Colonkarzinom, synchron oder sekundär metastasiert, primär operabel	20
3.2.4	Anmerkungen zur peri- oder postoperativen Chemotherapie bei primär resektablen Metastasen	21
3.2.5	Colonkarzinom metastasiert, Ziel: Zytoreduktion	22
3.2.6	Colonkarzinom metastasiert, Ziel: Krankheitskontrolle	23
3.2.7	Indikationen für Umstellung auf Zweitlinientherapie	24
3.2.8	Oligometastasiertes CRC.....	24
3.3	Lokalablativ Therapien	25
3.4	Peritonektomie und HIPEC bei CRC mit Peritonealkarzinose (optional).....	26

3.5	Rektumkarzinom, nicht metastasiert	28
3.6	Indikationen für postoperative Chemoradiotherapie	29
3.7	Anmerkungen zum Rektumkarzinom.....	30
3.8	Anmerkungen Radiologie beim Rektumkarzinom.....	31
3.9	Timing der Operation nach Bestrahlung	32
3.10	Watch&Wait-Konzept beim Rektumkarzinom	32
3.11	TNT (totale neoadjuvante Therapie) beim Rektumkarzinom	34
3.12	Neoadjuvante Chemotherapie beim Rektumkarzinom	35
3.13	Neoadjuvante Immuntherapie beim Rektumkarzinom	36
3.14	Anmerkungen adjuvanten Chemotherapie beim Rektumkarzinom	37
3.15	Rektumkarzinom, synchron metastasiert	39
4	Besondere klinische Situationen	40
4.1	Dauer der adjuvanten Chemotherapie beim Stadium-III Colonkarzinom.....	40
4.2	Intensive Erstlinientherapie	42
4.3	Immuntherapie beim metastasierten CRC.....	43
4.4	Immuntherapie beim frühen Colonkarzinom:	44
4.5	KRAS-G12C-Mutation:	45
4.6	BRAF-Inhibitoren beim BRAF-mutierten, metastasierten CRC	46
4.7	Lokalisation des Primärtumors beim metastasierten CRC.....	47
4.8	HER2-Amplifikation beim metastasierten CRC.....	47
4.9	Protonenpumpenhemmer und Capecitabin	48
4.10	Alternative Dosierung Regorafenib beim 1. Zyklus	48
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	49
5.1	Nachsorge Colonkarzinom	49
5.2	Nachsorge Rektumkarzinom	50
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	51
7	Literatur/Quellenangaben.....	51
Anhang: Chemotherapieprotokolle		53
Anhang: Studienblatt		60
Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....		60

1	Allgemeines
----------	--------------------

Grundlagen der Leitlinie CRC sind die ESMO-Guidelines sowie die NCCN- und Onkopedia-Guidelines.

2 Diagnostik und Scoring
2.1 Colonkarzinom Neudiagnose

Checkliste Colonkarzinom Neudiagnose		Befund erhoben	Hz
<input type="checkbox"/>	Anamnese (inkl. Komorbiditäten) und Status		
<input type="checkbox"/>	Familienanamnese (Stammbaum; Risc Assessment)		
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> (0) volle Aktivität, normales Leben möglich <input type="checkbox"/> (1) eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich <input type="checkbox"/> (2) Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50% der Tageszeit ruhen <input type="checkbox"/> (3) Selbstversorgung sehr eingeschränkt, > 50% der Tageszeit ruhebedürftig, Pflege/Hilfe notwendig <input type="checkbox"/> (4) bettlägerig und völlig pflegebedürftig 		
<input type="checkbox"/>	Ernährungsassessment (bei Gewichtsabnahme >5% Vorstellung Ernährungsberatung)		
<input type="checkbox"/>	Geriatrisches Assessment bei Alter > 70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)		
<input type="checkbox"/>	Psychoonkologische Bedarfserhebung		
<input type="checkbox"/>	Labor (inkl. CEA, Eisenstatus)		
<input type="checkbox"/>	Endoskopie + Gewebebiopsie (Coloskopie <u>komplett</u> bis Ileozökalklappe, bei inkompletter Coloskopie CT-Kolonographie)		
<input type="checkbox"/>	CT (Thorax, Abdomen, Becken)		
<input type="checkbox"/>	Leberspezifisches MRT bei unklarem CT		
<input type="checkbox"/>	Bildgebung ZNS bei klinischem Verdacht		
<input type="checkbox"/>	Onko-PET-CT bei inkonklusiven anderen bildgebenden Verfahren und therap. Konsequenz		
<input type="checkbox"/>	Biopsie zur Sicherung bei V.a. Metastasierung		
<input type="checkbox"/>	RAS/BRAF- Status bei gesicherter Metastasierung		
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klin./patholog. TNM Stagings	<u> </u> _T_ <u> </u> <u> </u> _N_ <u> </u> <u> </u> _M_ <u> </u> UICC-Stadium <u> </u>	
<input type="checkbox"/>	Eingabe des Stagings in die Tumordatenbank		
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanforderung		

2.2 Rektumkarzinom Neudiagnose

Checkliste Rektumkarzinom Neudiagnose		Befund erhoben	Hz
<input type="checkbox"/>	Anamnese (inkl. Komorbiditäten) und Status		
<input type="checkbox"/>	Familienanamnese (Stammbaum; Risc Assessment)		
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> (0) volle Aktivität, normales Leben möglich <input type="checkbox"/> (1) eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich <input type="checkbox"/> (2) Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50% der Tageszeit ruhen <input type="checkbox"/> (3) Selbstversorgung sehr eingeschränkt, > 50% der Tageszeit ruhebedürftig, Pflege/Hilfe notwendig <input type="checkbox"/> (4) bettlägerig und völlig pflegebedürftig 		
<input type="checkbox"/>	Ernährungsassessment (bei Gewichtsabnahme >5% Vorstellung Ernährungsberatung)		
<input type="checkbox"/>	Geriatrisches Assessment bei Alter > 70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)		
<input type="checkbox"/>	Psychoonkologische Bedarfserhebung		
<input type="checkbox"/>	Labor (inkl. CEA, Eisenstatus)		
<input type="checkbox"/>	Starre Proktoskopie/Rektoskopie +/- Biopsie	__ cm ab Linea dentata	
<input type="checkbox"/>	Endoskopie + Biopsie (Colonoskopie <u>komplett</u> bis Ileozökalklappe, bei inkompletter Coloskopie CT-Kolonographie)		
<input type="checkbox"/>	CT (Thorax, Abdomen, Becken)		
<input type="checkbox"/>	Leberspezifisches MRT bei unklarem CT		
<input type="checkbox"/>	MRT Becken Bei T3 Angabe der Penetration ins Fettgewebe in mm.	T__ N ¹ __ __ mm	
<input type="checkbox"/>	Endosonographie Bei T3 Angabe der Penetration ins Fettgewebe in mm.	uT__ uN ¹ __ __ mm	
<input type="checkbox"/>	Bildgebung ZNS bei klinischem Verdacht		
<input type="checkbox"/>	Onko-PET-CT bei inkonklusiven anderen bildgebenden Verfahren und therap. Konsequenz		
<input type="checkbox"/>	Biopsie zur Sicherung bei V.a. Metastasierung		
<input type="checkbox"/>	RAS - Status bei gesicherter Metastasierung		
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klin./patholog. TNM Stagings* (bei palliativer Situation im metastasiertem Stadium umfassendes lokales Staging meist nicht notwendig)	<input type="checkbox"/> T1 (² EUS) <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 (² MR) __ N__ (² MR) __ M__ Sphinkterinfiltration (² MR) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Mesorekt. Faszie betroffen (² MR) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein UICC-Stadium ____	
<input type="checkbox"/>	Eingabe des Stagings in die Tumordatenbank		
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanforderung		

¹ Definition pathologischer LK: MRI und EUS sind gleich effektiv (positive Vorhersagewert ca. 70%), wenn sie entsprechende Merkmale aufweisen (≥ 8 mm, runde Form, heterogenes Echomuster, irregulärer Rand).

² Methode erster Wahl zur Festlegung des Stagings.

*) MRI-Kriterien siehe Kapitel 3.7: Anmerkungen Radiologie beim Rektumkarzinom

2.3 **Rektumkarzinom (Primum in situ, nicht metastasiert) zur präop. Responsebeurteilung nach neoadjuvanter Chemo-/Radiatio**

	Checkliste Rektumkarzinom (Primum in situ, nicht metastasiert) zur präop. Responsebeurteilung nach neoadjuvanter Chemo-/Radiatio	Befund erhoben	Hz
<input type="checkbox"/>	Geriatrisches Assessment bei Alter > 70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)		
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> (0) volle Aktivität, normales Leben möglich <input type="checkbox"/> (1) eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich <input type="checkbox"/> (2) Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50% der Tageszeit ruhen <input type="checkbox"/> (3) Selbstversorgung sehr eingeschränkt, > 50% der Tageszeit ruhebedürftig, Pflege/Hilfe notwendig <input type="checkbox"/> (4) bettlägerig und völlig pflegebedürftig 		
<input type="checkbox"/>	Ernährungsassessment (bei Gewichtsabnahme >5% Vorstellung Ernährungsberatung)		
<input type="checkbox"/>	Psychoonkologische Bedarfserhebung		
<input type="checkbox"/>	Labor (inkl. CEA, Eisenstatus)		
<input type="checkbox"/>	CT (Thorax, Abdomen, Becken) (nur die initial pathologischen Befunde)		
<input type="checkbox"/>	Leberspezifisches MRT bei unklarem CT (nur bei initial pathologischem Befund)		
<input type="checkbox"/>	MRT Becken Frühestens 4-6 Wochen nach Ende der Chemoradiatio	ycT__ ycN ¹ __	
<input type="checkbox"/>	DRE (digitale rektale Untersuchung)		
<input type="checkbox"/>	Endoskopie		
<input type="checkbox"/>	Endosonographie (nach TNT oder CRT bei intendierter W&W-Strategie)		
<input type="checkbox"/>	Onko-PET-CT bei inkonklusiven anderen bildgebenden Verfahren und therap. Konsequenz		
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klin./patholog. TNM Stagings* <ul style="list-style-type: none"> y<input type="checkbox"/> cT1 (²EUS) y<input type="checkbox"/> cT2 <input type="checkbox"/> cT3 <input type="checkbox"/> cT4 (²MR) ycN __ (²MR) 		
<input type="checkbox"/>	Eingabe des Restagings in die Tumordatenbank		
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanforderung		

¹ Definition pathologischer LK: MRI und EUS sind gleich effektiv (positive Vorhersagewert ca. 70%), wenn sie entsprechende Merkmale aufweisen (≥ 8 mm, runde Form, heterogenes Echomuster, irregulärer Rand).

² Methode erster Wahl zur Festlegung des Stagings.

*) MRI-Kriterien siehe Kapitel 3.7: Anmerkungen Radiologie beim Rektumkarzinom

2.4 Rektumkarzinom - LARS-Score

Low Anterior Resection Syndrome Score – LARS Score. German version 1.0

Fragebogen zur Darmfunktion

Die Zielsetzung dieses Fragebogens besteht in der Bewertung Ihrer Darmfunktion. Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage jeweils nur ein Kästchen an.

Es ist möglicherweise schwierig, nur eine der Antworten auszuwählen, da, wie wir wissen, die Symptome bei einigen Patienten von Tag zu Tag andere sind. Wir möchten Sie höflich bitten, die eine Antwort zu wählen, die Ihre tägliche Lebenssituation am besten beschreibt. Sollten Sie kürzlich eine Infektion gehabt haben, die Ihre Darmfunktion beeinträchtigte, so ziehen Sie dies bitte nicht in Betracht, sondern konzentrieren sich bitte darauf, die Antworten zu geben, die Ihre alltägliche Darmfunktion widerspiegeln.

Kommt es gelegentlich vor, dass Sie Ihre Blähungen nicht kontrollieren können?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nein, niemals | 0 |
| <input type="checkbox"/> Ja, weniger als einmal pro Woche. | 4 |
| <input type="checkbox"/> Ja, mindestens einmal pro Woche. | 7 |

Kommt es bei Ihnen gelegentlich zu einer unbeabsichtigten Ausscheidung von flüssigem Stuhlgang?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nein, niemals | 0 |
| <input type="checkbox"/> Ja, weniger als einmal pro Woche. | 3 |
| <input type="checkbox"/> Ja, mindestens einmal pro Woche. | 3 |

Wie oft haben Sie Stuhlgang?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Mehr als 7 Mal pro Tag (24 Stunden) | 4 |
| <input type="checkbox"/> 4-7 Mal pro Tag (24 Stunden) | 2 |
| <input type="checkbox"/> 1-3 Mal pro Tag (24 Stunden) | 0 |
| <input type="checkbox"/> Weniger als einmal pro Tag (24 Stunden) | 5 |

Müssen Sie gelegentlich nach Ihrem letzten Stuhlgang innerhalb von einer Stunde erneut auf die Toilette?

- | | |
|--|----|
| <input type="checkbox"/> Nein, niemals | 0 |
| <input type="checkbox"/> Ja, weniger als einmal pro Woche. | 9 |
| <input type="checkbox"/> Ja, mindestens einmal pro Woche. | 11 |

Haben Sie gelegentlich einen solch starken Stuhldrang, dass Sie zur Toilette rennen müssen?

- | | |
|--|----|
| <input type="checkbox"/> Nein, niemals | 0 |
| <input type="checkbox"/> Ja, weniger als einmal pro Woche. | 11 |
| <input type="checkbox"/> Ja, mindestens einmal pro Woche. | 16 |

Auswertung:

0-20 Punkte: kein LARS

21-29 Punkte: Minor LARS

30-42 Punkte: Major LARS

Gesamtpunkte

2.5 Primär metastasiertes Colon-bzw. Rektum-Ca (Primum in situ) nach neoadj. Radio-/Chemotherapie zur präoperativen Responsebeurteilung

Checkliste primär metastasiertes Colon-bzw. Rektum-Ca (Primum in situ) nach neoadj. Radio-/Chemotherapie zur präoperativen Responsebeurteilung		Befund erhoben	Hz
<input type="checkbox"/>	Geriatrisches Assessment bei Alter > 70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)		
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> (0) volle Aktivität, normales Leben möglich <input type="checkbox"/> (1) eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich <input type="checkbox"/> (2) Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50% der Tageszeit ruhen <input type="checkbox"/> (3) Selbstversorgung sehr eingeschränkt, > 50% der Tageszeit ruhebedürftig, Pflege/Hilfe notwendig <input type="checkbox"/> (4) bettlägerig und völlig pflegebedürftig 		
<input type="checkbox"/>	Ernährungsassessment (bei Gewichtsabnahme >5% Vorstellung Ernährungsberatung)		
<input type="checkbox"/>	Labor (inkl. CEA, Eisenstatus)		
<input type="checkbox"/>	CT (Thorax, Abdomen, Becken) (nur Verlaufskontrolle der initial pathologischen Befunde)		
<input type="checkbox"/>	Leberspezifisches MRT (nur bei initial pathologischem Befund)		
<input type="checkbox"/>	Onko-PET-CT bei inkonklusiven anderen bildgebenden Verfahren und therap. Konsequenz		
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klin./patholog. TNM Stagings	y__T__ y__N__ y__M__	
<input type="checkbox"/>	Eingabe des Restagings in die Tumordatenbank		
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanforderung		

2.6 V.a. oder gesichertes Rezidiv CRC nach Abschluss der neo-/adjuvanten Therapie

Checkliste V.a. oder gesichertes Rezidiv CRC nach Abschluss der neo-/adjuvanten Therapie		Befund erhoben	Hz
<input type="checkbox"/>	Anamnese (inkl. Komorbiditäten) und Status		
<input type="checkbox"/>	Familienanamnese (Stammbaum; Risc Assessment)	bereits früher erfolgt <input type="checkbox"/> offen <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> (0) volle Aktivität, normales Leben möglich <input type="checkbox"/> (1) eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich <input type="checkbox"/> (2) Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig, muss < 50% der Tageszeit ruhen <input type="checkbox"/> (3) Selbstversorgung sehr eingeschränkt, > 50% der Tageszeit ruhebedürftig, Pflege/Hilfe notwendig <input type="checkbox"/> (4) bettlägerig und völlig pflegebedürftig 		
<input type="checkbox"/>	Ernährungsassessment (bei Gewichtsabnahme >5% Vorstellung Ernährungsberatung)		
<input type="checkbox"/>	Geriatrisches Assessment bei Alter > 70 (entsprechend der lokalen Vorgehensweise)		
<input type="checkbox"/>	Psychoonkologische Bedarfserhebung		
<input type="checkbox"/>	Labor (inkl. CEA, Eisenstatus)		
<input type="checkbox"/>	CT (Thorax, Abdomen, Becken)		
<input type="checkbox"/>	Leberspezifisches MRT bei unklarem CT		
<input type="checkbox"/>	MRT Becken (bei Z.n. Rektum-Ca)		
<input type="checkbox"/>	Endoskopie + Biopsie (falls Letztuntersuchung länger als 1 Jahr zurückliegt: Colonoskopie <u>komplett</u> bis Ileozökalklappe, bei inkompletter Coloskopie CT-Kolonographie)		
<input type="checkbox"/>	Gewebebiopsie inkl. RAS/BRAF - Status		
<input type="checkbox"/>	Bildgebung ZNS bei klinischem Verdacht		
<input type="checkbox"/>	Onko-PET-CT bei inkonklusiven anderen bildgebenden Verfahren und therap. Konsequenz		
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klin./patholog. TNM Stagings	T__ _N__ M__ Sphinkterinfiltration (Lokalrezidiv) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
<input type="checkbox"/>	Eingabe in Tumordatenbank		
<input type="checkbox"/>	Tumorboardanforderung		

2.7 Anmerkungen Pathologie

2.7.1 Endoskopische Präparate

Berichterstattung

- Anatomische Lokalisation (gemäß klinischer Angabe)

Karzinom im Adenom

- Histologischer Subtyp
- Differenzierungsgrad (gemäß der aktuell gültigen WHO-Klassifikation)
- Invasionstiefe (z.B. nach Kikuchi bei sessilen Läsionen [sm1 bis sm3], nach Haggitt bei gestielten Läsionen [Level 1 bis Level 4] und/oder metrisch)
- Lymphovaskuläre Invasion (L0, L1)
- Abstand zum Resektionsrand endoluminal und lateral (CRM-Status)
- pTNM
- Risikostratifizierung bezüglich eines regionalen Lymphknotenbefalls (low risk bzw. high risk)
- Vollständigkeit der Entfernung
- Molekularpathologische Befunde je nach klinischer Fragestellung bzw. Therapieplan (z.B. MSI, KRAS, NRAS, BRAF)

Anmerkung: Gemäß WHO-Klassifikation wird empfohlen, Karzinome, die maximal in die Lamina propria infiltrieren, jedoch keine Invasion der Submukosa aufweisen, als hochgradige (high grade) intraepitheliale Neoplasie zu bezeichnen, um eine Übertherapie zu vermeiden. Der Begriff Carcinoma in situ soll nicht verwendet werden.

2.7.2 Chirurgische Präparate

Übersendung

Wenn Präparat flacher Läsionen in toto gewonnen (z.B. transanale Vollwandexzision), aufspannen, zur Orientierung markieren.

Berichterstattung

- Art des Präparates (z.B. Hemikolektomie rechts)
 - Bei Rectumkarzinomen: Zustand des mesorektalen Außenfläche bei totaler (oder partieller) mesorektaler Exzision (TME-Präparate):

Qualität	Bewertung	Definition (Mercury-Klassifikation)
Grad 1	Komplett („good“) Komplette Mesorektumexzision	Intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt tiefer als 5 mm, der distale Resektionsrand sollte kein „coning“ aufweisen („coning“ = nicht zylinderförmig-tubuläre, sondern nach unten sich zuspitzende kegelförmige Absetzung des mesorektalen Fettgewebes).
Grad 2	Nahezu komplett (moderat) Nahezu komplette Mesorektumexzision	Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten der Mesorektumoberfläche. Defekte tiefer als 5 mm, aber Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur), ein mäßiggradig ausgeprägtes „coning“ kann nachweisbar sein.
Grad 3	Inkomplett („poor“) Inkomplette Mesorektumexzision	Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria, dementsprechend unregelmäßiger zirkumferenzieller Resektionsrand, mäßiges bis starkes „coning“.

- Histologischer Subtyp (gemäß der aktuell gültigen WHO-Klassifikation, z.B. Adenokarzinom, muzinöses Adenokarzinom)

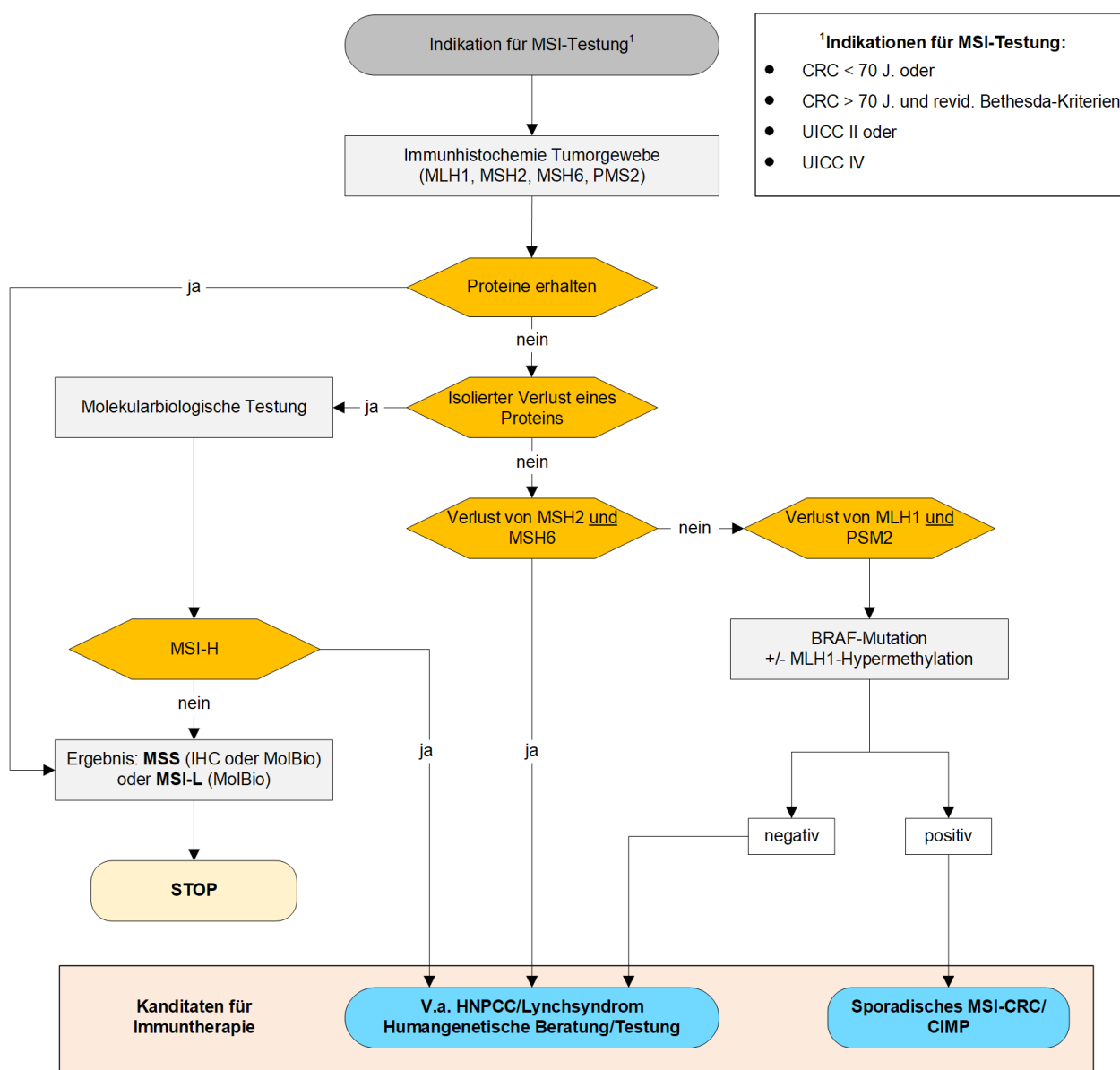
- Differenzierungsgrad (gemäß der aktuell gültigen WHO-Klassifikation)
- Tumorstadium (pTNM) – bei kolorektalem Frühkarzinom (pT1) Angaben zur Invasionstiefe (z.B. nach Kikuchi bei sessilen Läsionen [sm1 bis sm3], nach Haggitt bei gestielten Läsionen [Level 1 bis Level 4] und/oder metrisch) empfohlen.
 - Mindestens 12 Lymphknoten.
 - Das Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten sollte angegeben werden.
 - Stellungnahme zu Risikofaktoren (z.B. lymphovaskuläre Invasion [L0, L1], venöse Invasion [V0, V1] und perineurale Invasion [Pn0, Pn1])
- Abstand zum Resektionsrand (oral, aboral und lateral / zirkumferenziell)
 - Lateral / zirkumferenziell bei allen Rektumkarzinomen; bei Kolonkarzinomen, wenn der Tumor weniger als 2 cm an den Resektionsrand heranreicht.
- Bei neoadjuvanter Therapie - Abschätzung des Ausmaßes der Tumorregression.
- Weitere pathologische Befunde (falls vorhanden)
- Molekularpathologische Befunde je nach klinischer Fragestellung bzw. Therapieplan (z.B. MSI, KRAS, NRAS, BRAF)

Anmerkung MSI: Für Bestimmung des Mikrosatellitenstatus bei Verdacht auf Lynch-Syndrom (HNPCC-Syndrom) kann eine immunhistochemische und/oder molekularpathologische Analyse durchgeführt werden (siehe 2.8. Testalgorithmus zur Abklärung auf Lynchsyndrom / MSI-Testung).

Wenig differenzierte Adenokarzinome einschließlich muzinöser Adenokarzinome und undifferenzierte Karzinome sollen immunhistochemisch auf die Expression von hMLH1 und hMSH2 getestet und bei einem Ausfall von hMLH1 oder hMSH2 als niedriggradige (low grade) Karzinome graduiert werden.

Qualitätsstandards der ÖGPath, Organspezifische Standards, Kolon und Rektum (Langner, Offner) PDF, 2013, V 1.0 (Oktober 2913)

2.8 Testalgorithmus zur Abklärung auf Lynchsyndrom / MSI-Testung



Überarbeitete Bethesda-Kriterien (Umar A et al J Natl Cancer Ins 2004;261-268)

1. Diagnose eines KRK vor dem 50. Lebensjahr.
2. Diagnose von syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Urothel, biliäres System, Dünndarm, Gehirn (v.a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome), unabhängig vom Alter bei Diagnose.
3. Diagnose eines KRK vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (Tumorinfiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöses oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom).
4. Diagnose eines KRK bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziiertem Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. Lebensjahr.
5. Diagnose eines KRK bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, unabhängig vom Alter.

2.9 Anmerkungen zur RAS- und BRAF-Testung

2.9.1 RAS-Testung

- Sollte bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Metastasierung erfolgen.
- Die RAS-Testung sollte die KRAS-Exons 2, 3 und 4 (Codons 12, 13, 59, 61, 117 und 146) sowie die NRAS-Exons 2, 3 und 4 (Codons 12, 13, 59, 61, und 117) inkludieren.
- Die Testung kann aus Gewebe des Primärtumors oder aus einer Lebermetastase erfolgen. Anderes Gewebe (z.B. aus Lungen- oder LK-Metastasen) sollte für die Testung nur verwendet werden, wenn Proben aus dem Primum oder der aus der Leber nicht verfügbar sind.
- Eine RAS-Mutation ist ein negativer prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine EGFR-Antikörper-Therapie.
- Eine EGFR-Antikörper-Therapie ist obsolet bei Vorhandensein einer RAS-Mutation.

2.9.2 BRAF-Testung

- Sollte bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Metastasierung erfolgen.
- Eine BRAF-Mutation ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Der prognostische Effekt ist zusätzlich vom MSI-Status abhängig. Mikrosatelliten-instabile/BRAF-mutierte Tumore haben eine bessere Prognose als Mikrosatelliten-stabile/BRAF-mutierte Tumore.^{1,2,3}
- Eine BRAF-Mutation dürfte ein negativer prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine EGFR-Antikörpertherapie sein. Zwei Meta-Analysen (von 10 bzw. 7 randomisierten Studien) zeigten keine Verbesserung des PFS und OS bei Zugabe eines EGFR-Antikörpers (Cetuximab oder Panitumumab) bei metastasierten CRC-Patienten mit BRAF-Mutation.^{4,5} Bei der FIRE-4.5-Studie (Firstline-Therapie mit mFOLFOXIRI + Cetuximab versus mFOLFOXIRI+Bevacizumab bei Patienten mit BRAF-V600E mutiertem mCRC) fand sich ein signifikanter Vorteil im Bevacizumab-Arm bzgl. ORR und PFS.⁶ Daher wird in unserer Leitlinie bei Vorliegen einer BRAF-Mutation die Verwendung eines EGFR-Antikörpers in der Erstlinientherapie nicht empfohlen.

1) Br J Cancer 2015 Jun 9;112(12):1966-75.

2) Yingchi Yang et al., Cancer Management and Research 2018;10 3911–3929

3) Hendrik Bläker et al., Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:455–462

4) Eur J Cancer 2015; 51:587-594.

5) Br J Cancer 2015; 112:1888-1894.

6) Stintzing et al., ASCO 2021, Abstract 3502

2.10 CRC TNM-Klassifikation (Version 8)

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria (ohne feststellbare Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa)
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2 **	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3 **	Tumor infiltriert Subserosa oder nichtperitonealisiertes perikolisches Gewebe
(T3a)*	< 1 mm
(T3b)*	1 – 5 mm
(T3c)*	5 – 15 mm
(T3d)*	> 15 mm
T4 **	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum und/oder infiltriert anliegende Organe oder Strukturen bzw. andere Teile des Kolons.
T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt anliegende Organe oder Strukturen

*) bezieht sich auf die präoperative Bildgebung, ist nicht Bestandteil der histopathologischen TNM-Klassifikation

**) T-Klassifizierung beim Rektumkarzinom mit Sphinkterbeteiligung → siehe Seite 15

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für Befall regionärer Lymphknoten
N1	Metastase(n) in 1-3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolischen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4 - 6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Mx	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	kein Anhalt für Vorliegen von Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (z.B. Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Metastasen im Peritoneum mit oder ohne Organ-Beteiligung

2.11 CRC UICC-Stadien

UICC-Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	Dukes-Klassifikation
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I a	T1	N0	M0	Dukes A
Stadium I b	T2	N0	M0	
Stadium II a	T3	N0	M0	Dukes B
Stadium II b	T4a	N0	M0	
Stadium II c	T4b	N0	M0	
Stadium III a	T1 - T2	N1	M0	Dukes C
	T1	N2a		
Stadium III b	T3 - T4a	N1	M0	
	T2 - T3	N2a		
	T1 - T2	N2b		
Stadium III c	T4a	N2a	M0	
	T3 - T4a	N2b		
	T4b	N1 - N2		
Stadium IV a	jedes T	jedes N	M1a	Dukes D
Stadium IV b	jedes T	jedes N	M1b	
Stadium IV c	jedes T	jedes N	M1c	

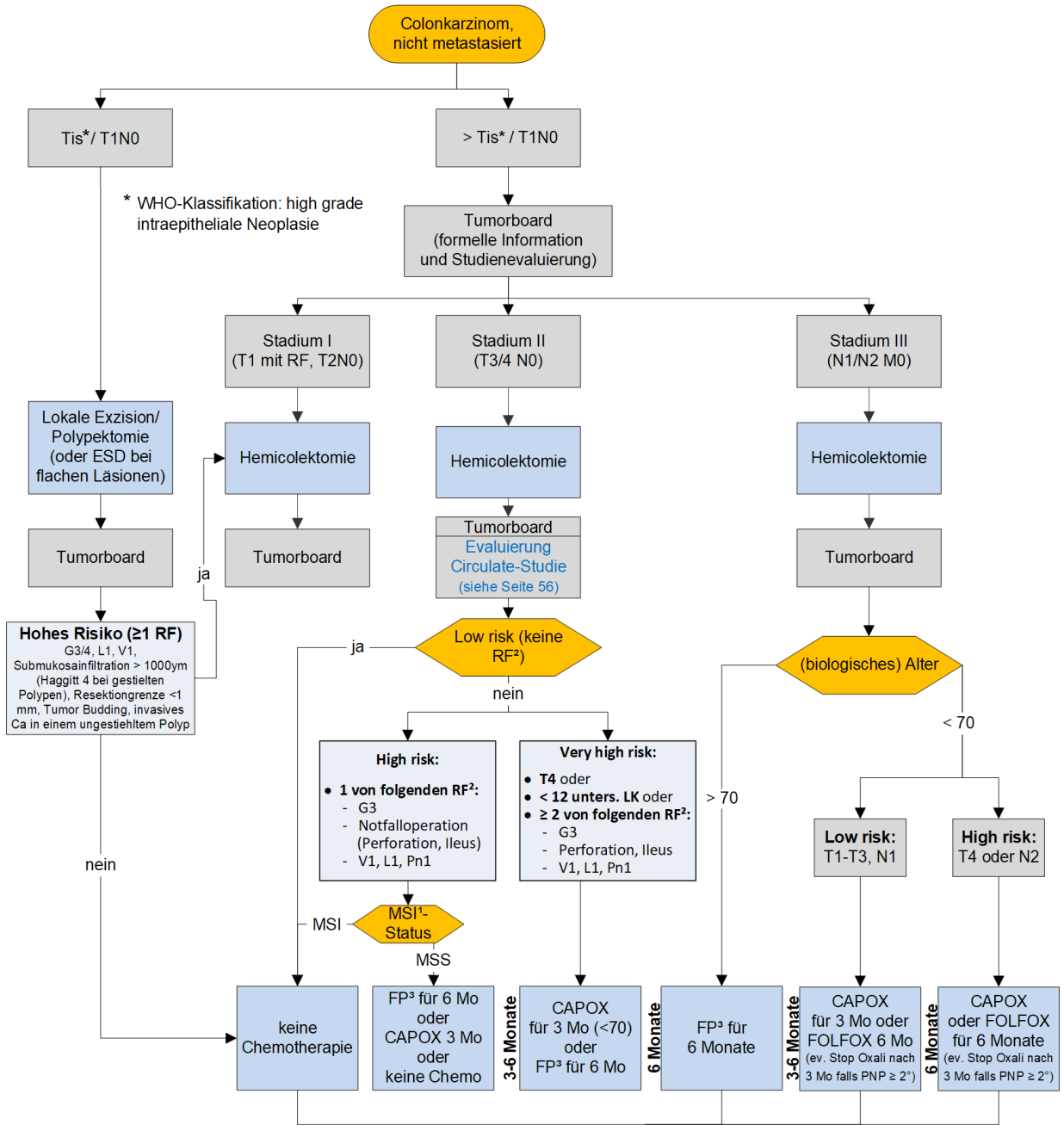
T-Klassifizierung beim Rektumkarzinom mit Sphinkterbeteiligung ¹⁾:

- The musculus sphincter ani internus in the lower rectum represents a continuation of the muscularis propria and invasion of this should be classified **(p)T2**.
- Invasion beyond the internal sphincter into the intrasphincteric plane, but not involving the external sphincter is considered **(p)T3**.
- Invasion of the skeletal muscle of the musculus sphincter ani externus (and/or musculus levator ani) is classified **(p)T4b** because it is considered 'involvement of an adjacent structure/organ'.

1) UICC TNM Helpdesk

3 Behandlungsplan

3.1 Colonkarzinom, nicht metastasiert



5-Jahres-Überlebensvorteil durch adjuvante Therapie (männl., 60 J.):
Stadium II:
 5-FU: 1,6% (T3, G1/G2, >10 unters. LK) – 4,7% (T4, G3, <10 unters. LK)
 FOLFOX 4: 2,2% - 6,3%
Stadium III:
 5-FU: 4,2% (T1, N1a, G1/G2) – 18,3% (T4, N2, G3)
 FOLFOX 4: 5,4% - 24,7%

Quelle: adjuvantonline.com

NACHSORGE

1) MSI: Mikrosatelliteninstabilität
 2) RF: Risikofaktoren: < 12 untersuchte LK, T4, G3, OP unter Notfallbedingungen (Tumorperforation, Ileus), V1, L1, Pn1
 3) FP-Fluoropyrimidin: Capecitabin oder infusionales 5-FU/LV

3.2 **Metastasiertes Colonkarzinom**

3.2.1 **Metastasiertes Colonkarzinom: Therapie-Prinzipien**

- Die Resektion des Primärtumors (PTR) vor einer palliativen Chemotherapie bringt bei Patienten mit synchronen, unresektablen Metastasen keinen OS-Benefit versus alleiniger Chemotherapie (SYNCHRONOUS-Trial ¹, Colon und oberes Rektum, mOS 18,6 Mo bei CT vs. 16,7 Mo bei PTR + CT). Allerdings ist ohne PRT die Rate an GI-tract related SAEs höher.
Bei drohendem Ileus ist ein Palliativeingriff zu diskutieren (Resektion, Stoma, Stent).
- Alle Patienten sollten im Verlauf ihrer Erkrankung möglichst alle aktiven Substanzen erhalten. (Berücksichtigung eines „continuum of care“ mit der grössten Chance auf ein langes Überleben)
- Die effektivste noch tolerable Therapie sollte in der Erstlinie verabreicht werden.
- Deeskalation der zytotoxischen Therapie im Sinne einer Erhaltungstherapie und Reinduktion.
- Optimierter Gebrauch von Bevacizumab (bis zur Progression und „beyond progression“).
Bei rascher Progression unter Bevacizumab Wechsel auf Aflibercept oder Ramucirumab (wenn in der Erstlinie eine Oxaliplatin-basierte Therapie verabreicht wurde).
- Bei RAS-Wildtyp Patienten mit linksseitigem Primärtumor sollte in der Erstlinientherapie ein CT-Duplett + Anti-EGFR verabreicht werden (prospektive Daten: PARADIGM-Studie ²: OS-Benefit für mFOLFOX6 + Panitumumab vs. mFOLFOX6 + Bevacizumab; retrospektive Daten: gepoolte Analyse von FIRE-3, CALGB 80405 und PEAK-Trial).
- Bei RAS-Wildtyp Patienten mit einem rechtsseitigem Primärtumor besteht nach dem derzeitigen Kenntnisstand kein Nutzen eines EGFR-Antikörpers in der Erstlinientherapie. Daher wird eine Bevacizumab-haltige Therapie empfohlen (möglichst in Kombination mit Chemo-Triplett).
Für weitere Therapielinien ist der Einfluss der primären Tumorlokalisation auf die Wirksamkeit der EGFR-Antikörper noch nicht ausreichend untersucht.
- Bei RAS-mutierten Patienten in gutem Performance-Status (WHO 0-1) sollte eine Triplett-Therapie (FOLFOXIRI) in Kombination mit Bevacizumab erwogen werden (siehe Tribe2-Studie ³, Kapitel 4.2.)
- Bei Patienten mit initial nicht resektablen Lebermetastasen und rechtsseitigem und/oder RAS/BRAF-mutiertem Primärtumor ergab die CAIRO-5-Studie ⁴ einen Benefit für eine Triplett-CT + Bev versus einer Duplett-CT + Bev (Verbesserung von PFS, ORR und R0-Resektionsrate, aber kein OS-Benefit).
- Bei RAS/BRAF-Wildtyp Patienten mit unresektablem mCRC konnte in der TRIPLETE-Studie ⁵ durch eine Intensivierung der Firstline-Chemotherapie (mFOLFOXIRI vs. mFOLFOX6) in Kombination mit einer Anti-EGFR-Therapie (Panitumab) kein besseres Ansprechen erzielt werden: kein Benefit bzgl. ORR, Depth of response, Early tumor shrinkage, R0-Resektionsrate und PFS.
Erhöhte Gesamt-Toxizität und 3 x höhere Gr. 3/4 Diarrhoe-Rate mit mFOLFOXIRI.
- Bei Patienten mit BRAF-Mutation scheint in der Erstlinie eine CT + Bevacizumab wirksamer zu sein als eine CT + Cetuximab (Fire-4.5 – Studie ⁶). Für die Zweitlinie ist eine Doublet-Therapie mit Encorafenib und Cetuximab zugelassen (siehe BEACON-Studie ⁷, Kapitel 4.6.1.).
Therapiesequenz: FOLFOX(IRI) + Bevacizumab → Encorafenib + Cetuximab

1) N. Rahbari et al., ASCO 2022, LBA 3507

2) T. Yoshino et al., ASCO 2022, LBA 1

3) C. Cremolini et al., ASCO 2019, LBA 3508

4) C. Punt et al., ASCO 2022, LBA 3506

5) C. Cremolini et al., ASCO 2022, LBA 3505

6) Stintzing et al., ASCO 2021, LBA 3502

7) Van Cutsem et al, JCO 2019 Jun 10;37(17):1460-1469; Update Kopetz et al., ASCO 2020

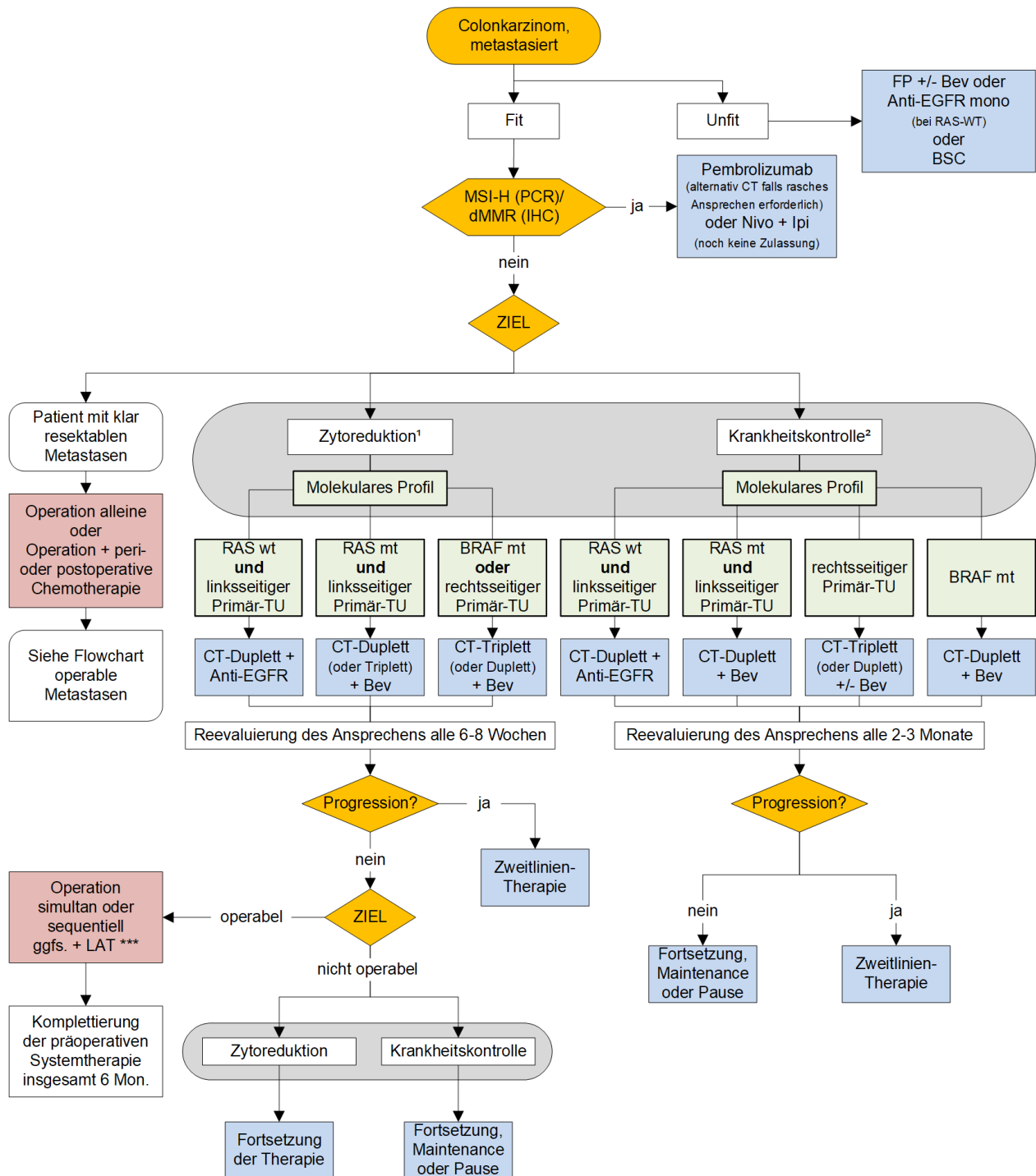
- Nach Erstlinientherapie mit FOLFOX + Panitumumab ist eine Erhaltungstherapie mit FP + Pan möglich (PANAMA-Studie ⁸, signifikant längeres PFS aber kein OS-Benefit). Für eine Erhaltungstherapie nach FOLFIRI + Anti-EGFR oder für eine Cetuximab-Erhaltung gibt es dzt. keine ausreichende Evidenz.
- Nach Versagen aller etablierten Chemotherapien und monoklonaler Antikörper führen Regorafenib oder TAS-102 (Trifluridin/Tipiracil) zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Zugabe von Bevacizumab zu Trifluridin/Tipiracil führt zu einem signifikanten Benefit hinsichtlich OS, DFS, ORR und DCR (SUNLIGHT-Studie ⁹)
- Bei Progression unter TAS-102 und/oder Regorafenib konnte in der FRESCO-2-Studie ¹⁰ mit Fruquintinib + BSC versus Placebo + BSC eine Verbesserung von OS (HR 0,662) und PFS (HR 0,321) erzielt werden (noch keine Zulassung).
- Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H, dMMR): Firstline-Zulassung für Pembrolizumab-Monotherapie, Secondline-Zulassung (nach vorheriger FP-basierter Kombinations-Chemotherapie) für Nivolumab + Ipilimumab
- Bei Her2-Amplifikation: Her2-gerichtete Therapie nach Ausschöpfung aller anderen Therapie-Optionen (noch keine Zulassung): Trastuzumab-Deruxtecan (cave: Pneumonitis häufige NW) oder Trastuzumab + Lapatinib oder Trastuzumab + Pertuzumab oder Trastuzumab + Tucatinib
- Bei NTRK-Genfusion: Larotrectinib oder Entrectinib möglich (Zulassung bei soliden TU mit NTRK-Genfusion, “wenn keine andere zufriedenstellende Therapieoption zur Verfügung steht”)
- Bei KRAS-G12C-Mutation: ev. individueller Heilversuch mit Adagrasib (+/- Cetuximab) oder Sotorasib (+/- Panitumumab) nach Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen (keine Zulassung)
- In jeder Therapielinie soll geprüft werden, ob eine Metastasenresektion (oder ein lokal-ablatives Verfahren) möglich und sinnvoll ist.

8) Modest et al., ASCO 2021, Abstract 3503

9) Josep Taberero et al., ASCO-GI 2023

10) Dasari A et al. ESMO 2022, LBA25

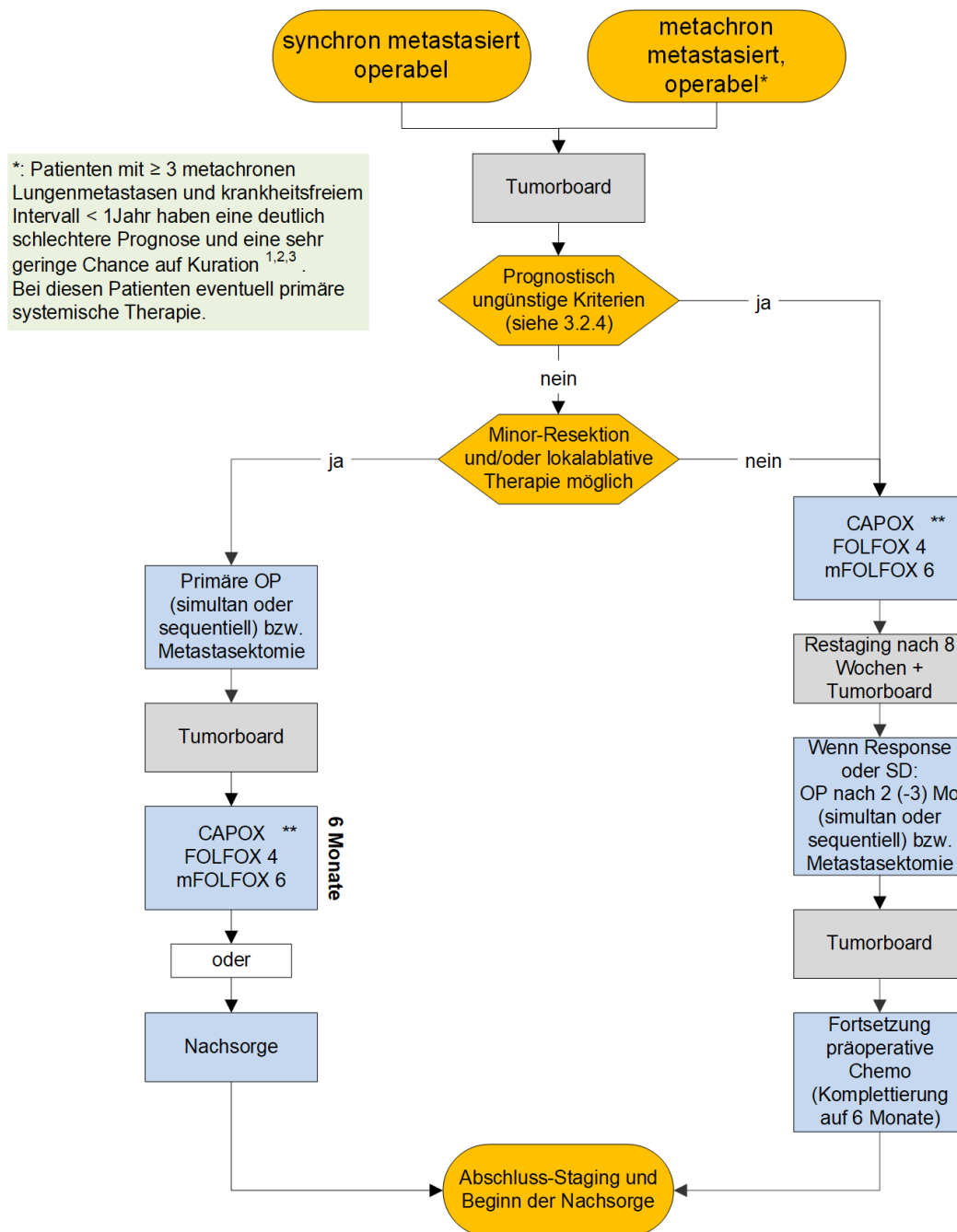
3.2.2 Metastasiertes Colonkarzinom: Gesamtüberblick



- 1) Zytoreduktion** (2 Untergruppen):
- Patienten mit potentiell operablen Metastasen **nach** (intensiver) Chemotherapie (Konversionstherapie).
 - Patienten welche eine intensive Therapie benötigen obwohl nie eine Kuration erreicht werden kann (hohe Tumorlast, rasche Progression, klinische Symptome, drohende Organkomplikation).
- 2) Krankheitskontrolle:**
- Patienten welche keine oder wenig Tumor-bedingte Symptome haben und für welche eine Operation nicht in Frage kommt. Ziel ist eine möglichst lange Erhaltung der Lebensqualität.

***) LAT – Lokalablativ Therapien: siehe Kapitel 3.2.5

3.2.3 Colonkarzinom, synchron oder sekundär metastasiert, primär operabel



*: Patienten mit ≥ 3 metachronen Lungenmetastasen und krankheitsfreiem Intervall < 1 Jahr haben eine deutlich schlechtere Prognose und eine sehr geringe Chance auf Kuration^{1,2,3}. Bei diesen Patienten eventuell primäre systemische Therapie.

** : Bei Patienten mit günstigen prognostischen Kriterien, bei denen ein niedriges Rezidivrisiko nach Metastasen-Resektion anzunehmen ist, erscheint eine peri-oder postoperative Chemotherapie verzichtbar

Voraussetzungen für kurative Resektion von Lebermetastasen:

- R0-Resektion des Primärtumors möglich
- $> 30\%$ funktionsfähiges, residuales Lebergewebe postoperativ
- Ausschluss nicht resektabler, extrahepatischer Metastasen
- keine Tumorinv. der A. hepatica, Pfortader, großen Gallenwege
- keine zöliakalen oder paraaortalen LK-Metastasen
- keine hepatische Insuffizienz, keine Leberzirrh. Child B oder C
- ECOG 0 – 1 (2)
- keine schwere Komorbidität

Voraussetzungen für kurative Resektion von Lungenmetastasen:

- R0-Resektion des Primärtumors möglich
- ausreichend pulmonales Volumen postoperativ
- Ausschluss nicht resektabler, extrapulmonaler Metastasen
- keine hepatische Insuffizienz, keine Leberzirrh. Child B oder C
- ECOG 0 – 1 (2)
- keine schwere Komorbidität

1) Onaitis et al., Society of Thoracic Surgeons 2009
 2) Jong Ho Cho et al., World Journal of Surgical Oncology 2015
 3) PulMICC-Studie, Milosevic M et al., Colorectal Dis. 2020

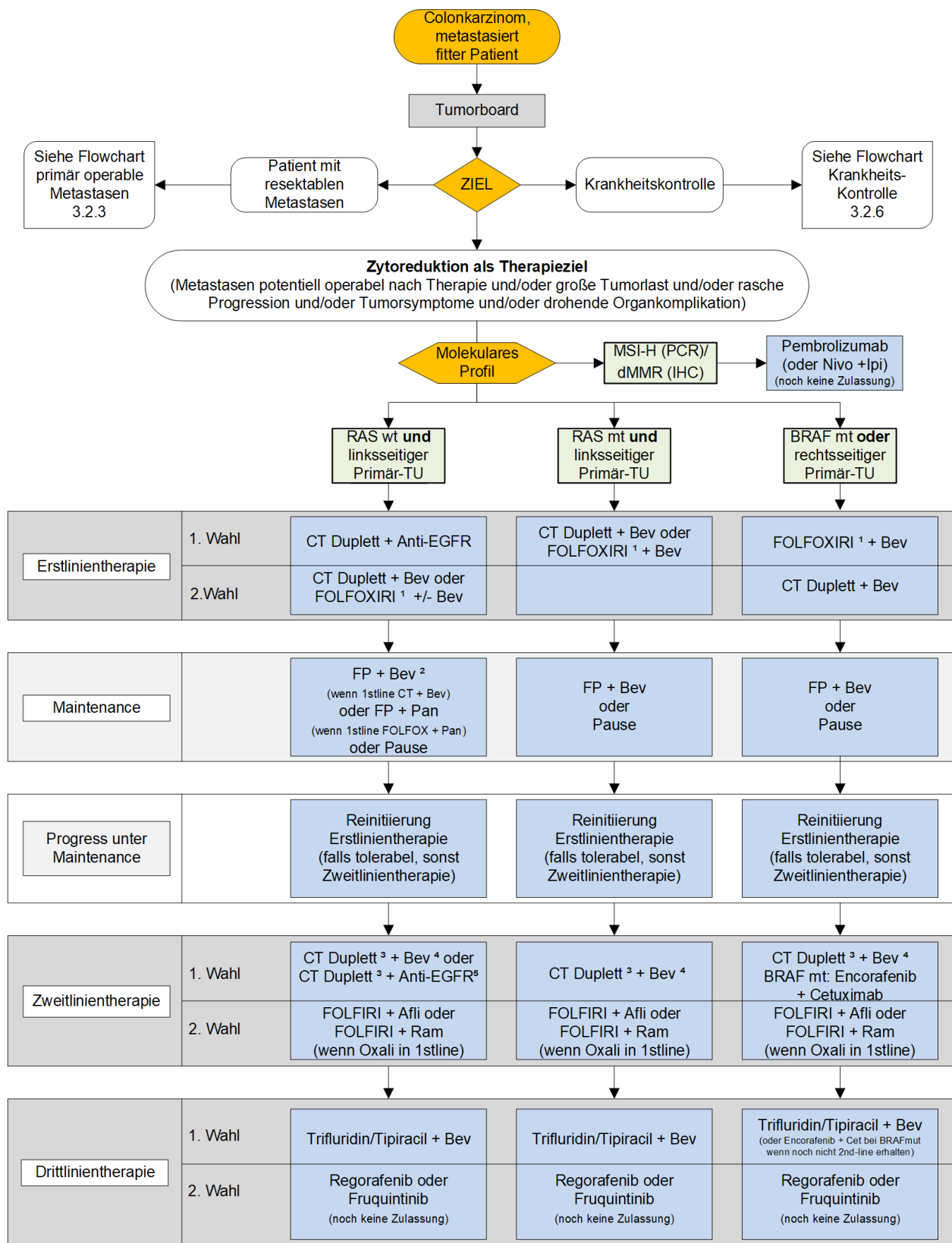
3.2.4 Anmerkungen zur peri- oder postoperativen Chemotherapie bei primär resektablen Metastasen

- Laut den aktuellen europäischen CRC-Leitlinien (ESMO, Onkopedia, S3-Leitlinie DKGS) kann bei klar resektablen Metastasen und prognostisch günstigen Kriterien eine primäre Metastasenresektion durchgeführt werden.
- Allerdings sind die prognostischen Kriterien in keiner Leitlinie klar definiert.
- **Generell gelten folgende Kriterien als prognostisch ungünstig:**
 - synchrone Metastasierung
 - kurzes rezidivfreies Intervall < 6 (12) Monate
- Bei einer Subgruppen-Analyse der EORTC 40983-Studie (FOLFOX 3 Monate prä- und postoperativ) profitierten vor allem Patienten mit einem erhöhten CEA-Wert (> 5ng/ml) und mit einem guten Performance-Status signifikant von einer Chemotherapie während Patienten mit einem normalen CEA-Wert keinen Vorteil hatten.
- Eine Chemotherapie sollte vor allem dann empfohlen werden, wenn die Dynamik der Erkrankung unklar ist (ESMO-LL, S3-LL). Patienten mit synchroner Metastasierung gehören in diese Gruppe.
- Die Chemotherapie sollte mit einem Fluoropyrimidin + Oxaliplatin erfolgen.
- Für eine perioperative Antikörpertherapie bei klar resektablen Metastasen gibt es dzt. (noch) keine Empfehlung. Allerdings gibt es für einen perioperativen Einsatz von Bevacizumab (+ Chemo-Duplett) vielversprechende Daten aus einer Phase-2-Studie (APPROACH, ASCO 2018). Für Cetuximab perioperativ gibt es negative Daten aus der New EPOC-Studie (kürzeres PFS mit FOLFOX/Cetuximab gegenüber alleiniger Chemotherapie)
- Zur Prognoseabschätzung bei Lebermetastasen kann der FONG-Score mit einbezogen werden:

FONG-SCORE (jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben)
<ul style="list-style-type: none"> • nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose • krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen < 12 Monate • > 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung • CEA präoperativ > 200 ng/ml • größter Metastasendurchmesser > 5 cm in der präoperativen Bildgebung

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahreberlebensrate in %
0	niedrig	60 – 75
1 – 2	intermediär	40 – 45
3 – 5	hoch	15 – 30

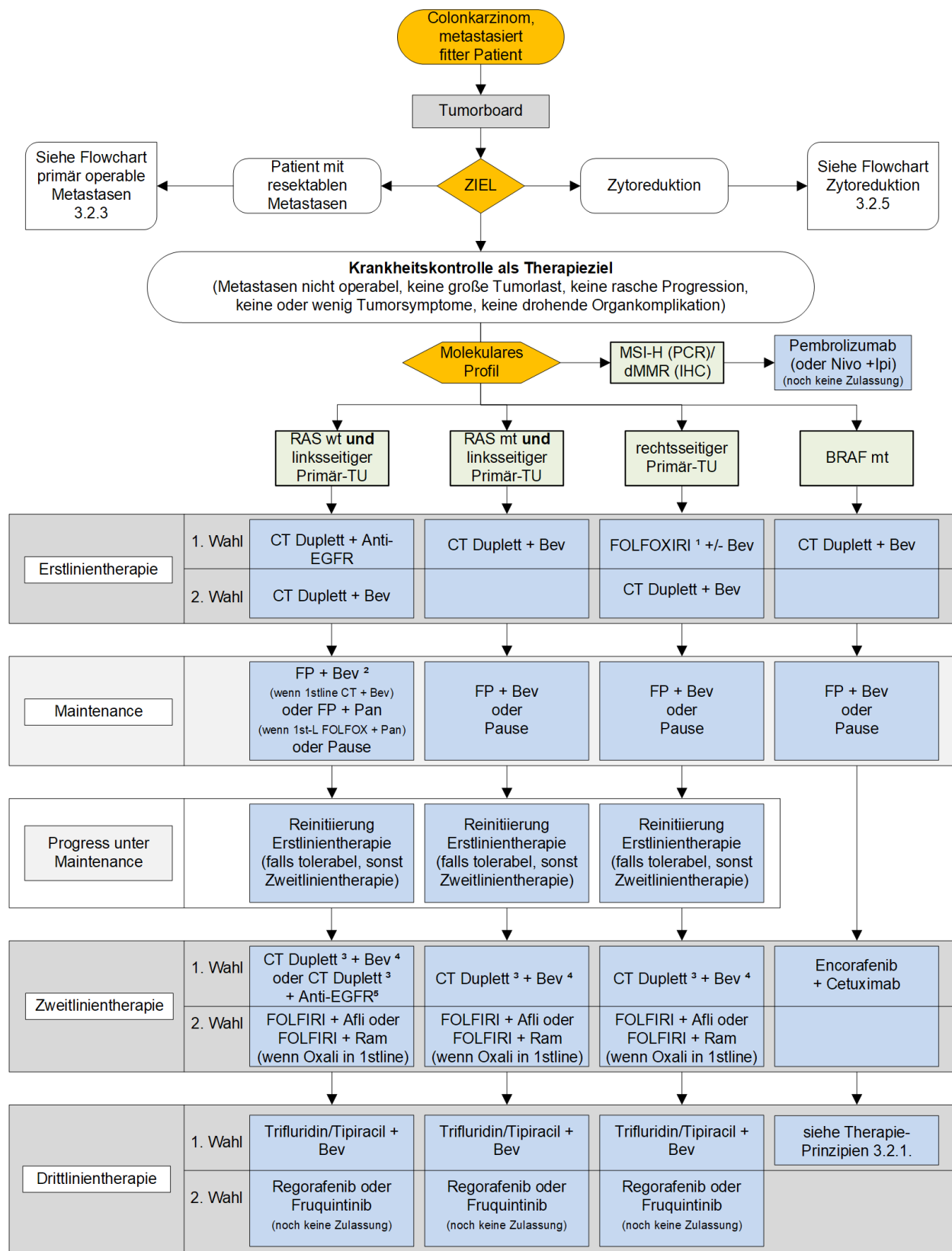
3.2.5 Colonkarzinom metastasiert, Ziel: Zytoreduktion



Legende:
CT-Duplett – Kombination Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan
Anti-EGFR – Cetuximab oder Panitumumab
FP – Fluoropyrimidin
Bev – Bevacizumab
Afli – Afibercept
Ram - Ramucirumab

- 1) nur bei ECOG 0 (-1), Alter < 75, keine signifikanten Komorbiditäten
- 2) falls ein Bevacizumab-hältiges Regime gestartet wurde: FP + Bev oder Pause
wenn mit FOLFOLX + Pan gestartet wurde: FP + Pan oder Pause
(Benefit für Cetuximab-Erhaltung oder für Erhaltung nach FOLFIRI + Anti-EGFR unklar)
- 3) Austausch Oxaliplatin – Irinotecan oder umgekehrt
- 4) bei rascher Progression unter Bevacizumab Wechsel auf Afibercept oder Ramucirumab
- 5) wenn nicht vorherbehandelt mit Anti-EGFR

3.2.6 Colonkarzinom metastasiert, Ziel: Krankheitskontrolle

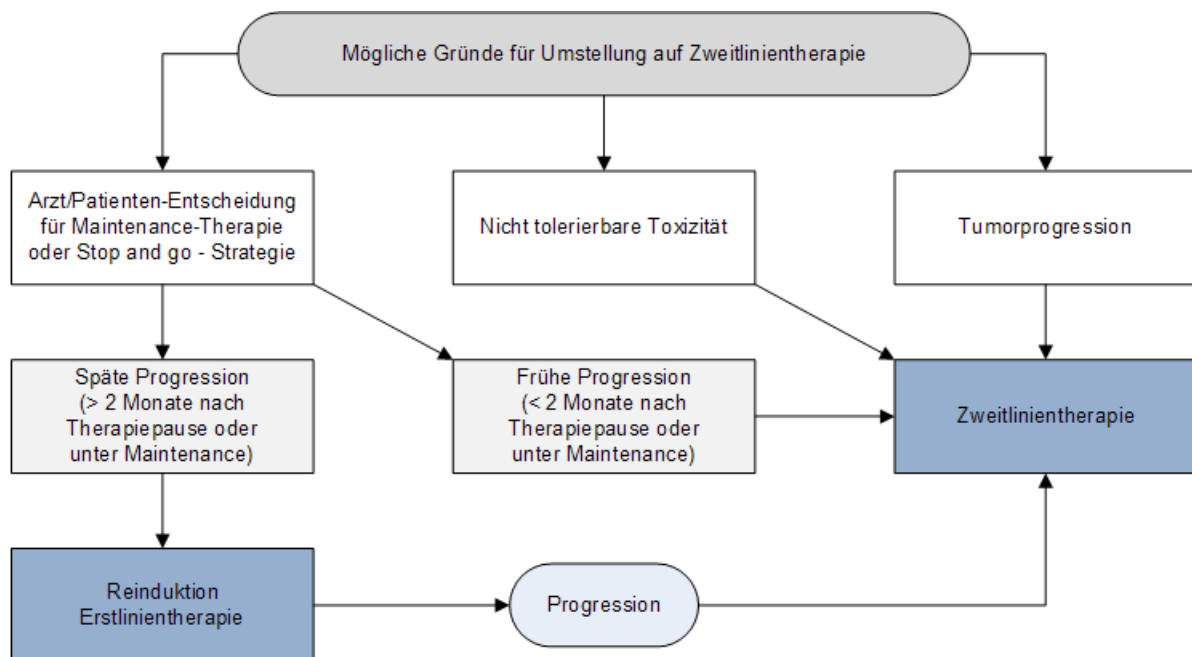


Legende:

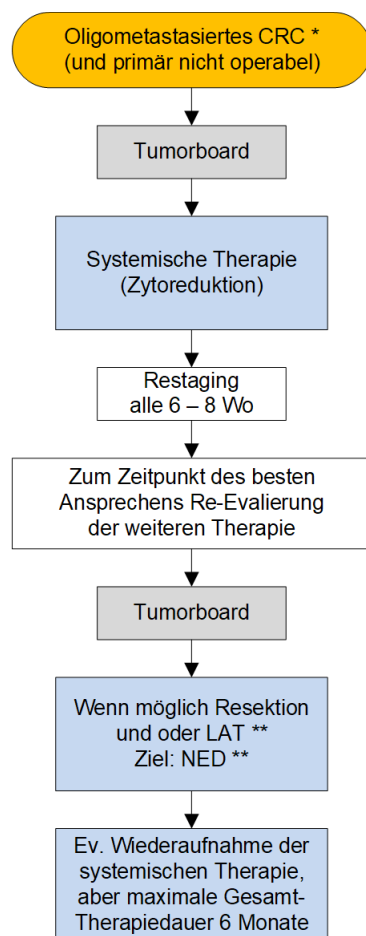
CT-Duplett – Kombination Fluoropyrimidin plus
entweder Oxaliplatin oder Irinotecan
Anti-EGFR – Cetuximab oder Panitumumab
FP – Fluoropyrimidin
Bev – Bevacizumab
Afli – Afibercept
Ram – Ramucirumab

- 1) nur bei ECOG 0 (-1), Alter < 75, keine signifikanten Komorbiditäten
- 2) falls ein Bevacizumab-haltiges Regime gestartet wurde: FP + Bev oder Pause
wenn mit FOLFOLX + Pan gestartet wurde: FP + Pan oder Pause
(Benefit für Cetuximab-Erhaltung oder für Erhaltung nach FOLFIRI + Anti-EGFR unklar)
- 3) Austausch Oxaliplatin – Irinotecan oder umgekehrt
- 4) bei rascher Progression unter Bevacizumab Wechsel auf Afibercept oder Ramucirumab
- 5) wenn nicht vorherbehandelt mit Anti-EGFR

3.2.7 Indikationen für Umstellung auf Zweitlinientherapie



3.2.8 Oligometastasiertes CRC



*) Oligometastasierung: Metastasierung auf bis zu 5 Läsionen und 2 (-3) Lokalisationen beschränkt und potentiell Erreichen eines NED-Status möglich
 **) LAT: Lokalablative Therapie
 ***) NED: no evidence of disease

3.3 Lokalablativ Therapien

3.3.1 RFA – Radiofrequenzablation:

- bei Lebermetasen beste Ergebnisse bei DM bis 3cm (max. 5cm)
- lokale Tumorkontroll-Raten um 80%
- schlechtere Effektivität in der Nähe großer Gefäße (Heat-sink-Effekt)
- CLOCC-Studie: inoperable Lebermetastasen (< 10 mit max. DM 4cm), Chemotherapie (FOLFOX) +/- RFA
Medianes OS 45,6 Mo (CT + RFA) vs. 40,5 Mo (CT), 8-Jahres-ÜL 35,9% (CT + RFA) vs. 8,9% (CT)
- Verfügbarkeit: OKL BHS, OKL Eli, PEK Steyr, SK Vöcklabruck, KH Ried

3.3.2 MWA – Mikrowellenablation:

- größeres Ablationsvolumen als RFA (max. DM 6cm)
- auch in der Nähe großer Gefäße wirksam
- bisher kein direkter Vergleich der Effektivität versus RFA
- Verfügbarkeit: OKL BHS, OKL Eli, PEK Steyr, SK Vöcklabruck, KH Ried

3.3.3 TACE – Transarterielle Chemoembolisation:

- z.B. DEBIRI-TACE - Drug eluting beads (DEB) in Verbindung mit Irinotecan
- Voraussetzung: Tumorinfiltrationsgrad der Leber < 60%
- je größer der nichthepatische Anteil des Gesamt-Tumorvolumens ist, umso geringer ist der Effekt der TACE auf das Überleben
- Verfügbarkeit: OKL BHS, OKL Eli, PEK Steyr, SK Vöcklabruck, KH Ried

3.3.4 SIRT – Selektive interne Radiotherapie:

- Bei nicht resektablen Lebermetastasen, nach Ausschöpfung oder bei Nichtdurchführbarkeit von RFA oder MWA
- Voraussetzung: Tumorinfiltrationsgrad der Leber < 70%, keine relevante extrahepatische Tumorlast
- Kontraindikationen: Karnofsky < 70%, Leberzirrhose Child B > 7, Aszites, Bili > 2, Niereninsuffizienz EGFR < 30, Capecitabin in den letzten 4 Wochen vor SIRT
- SIRFLOX-Studie: CT (FOLFOX 6 +/- Beva) versus CT + SIRT (nach erstem Chemozyklus), Verbesserung des lebermetastasenbezogenen PFS im Median um 7,9 Monate
- Retrospektive Subgruppen-Analyse der SIRFLOX- und FOXFIRE-Studien (ESMO 2017, LBA-006): signifikante OS-Verbesserung um 36% bei Patienten mit rechtsseitigem Primär-TU, bei Patienten mit linksseitigem Primär-TU kein OS-Vorteil ¹
- EPOCH-Studie (ESMO 2021): Phase III – Studie, Secondline Chemotherapie mit oder ohne TARE (SIRT) bei Patienten mit colorektalen Lebermetastasen und Progress nach Firstline-Chemotherapie: signifikante Verbesserung des PFS und hPFS in der TARE-Gruppe, kein OS-Benefit ²
- Verfügbarkeit: OKL BHS Linz

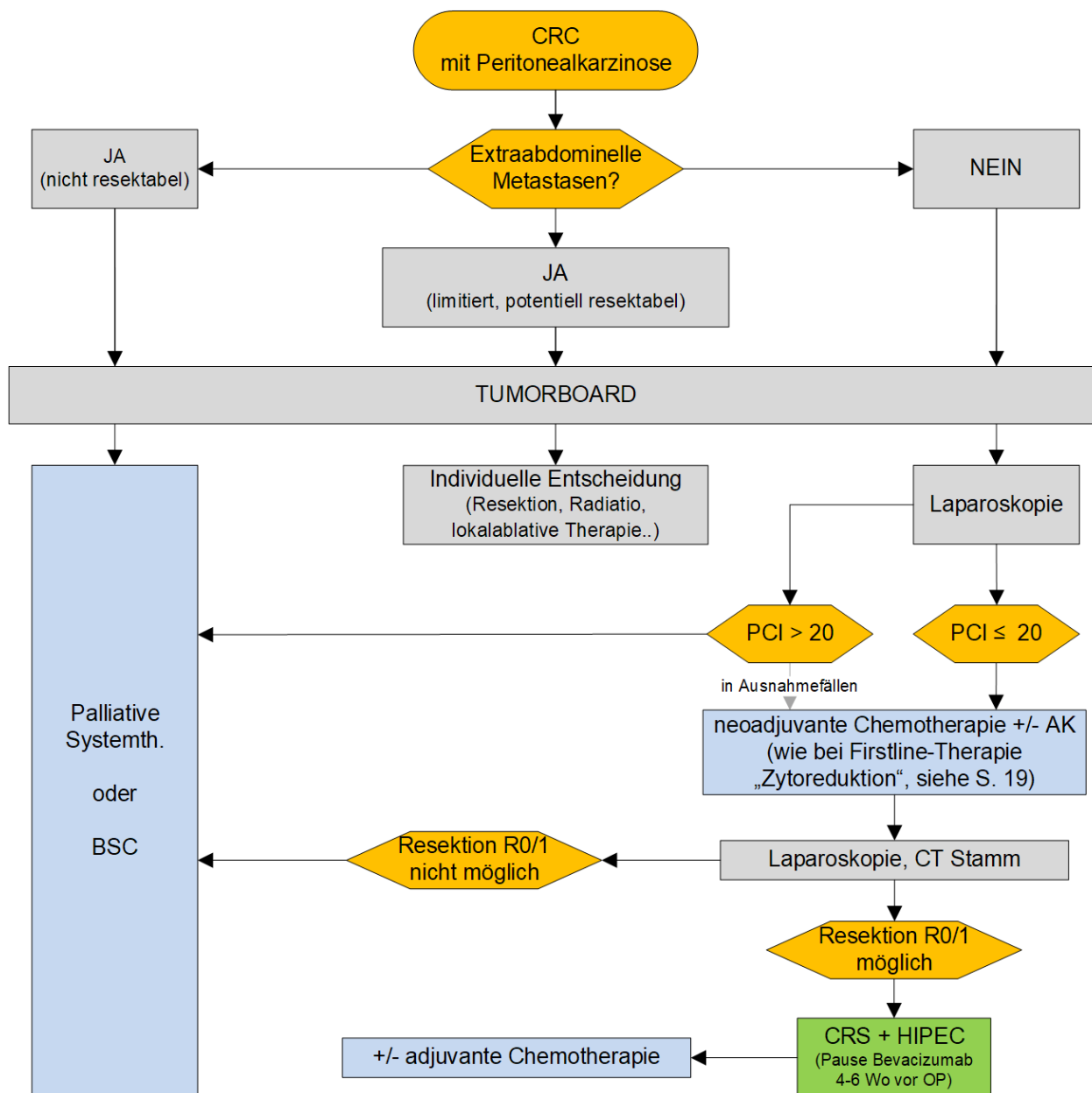
3.3.5 Stereotaktische Radiotherapie:

- Ähnlich hohe lokale Tumorkontroll-Raten wie RFA (um 80%)

1) Van Hazel et al, *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_3, 1 June 2017

2) Mulcahy et al., ESMO 2021, Abstract LBA 21

3.4 Peritonektomie und HIPEC bei CRC mit Peritonealkarzinose (optional)



Legende

PCI: Peritoneal Cancer Index: Quantifizierung der Peritonealkarzinose anhand einer Unterteilung in 13 Regionen (0–12) und einer Größenklassifikation der vorliegenden Tumorknoten nach 4 Kategorien (0–3)

CRS: CytoReductive Surgery

HIPEC: Hypertherme IntraPERitoneale Chemotherapie

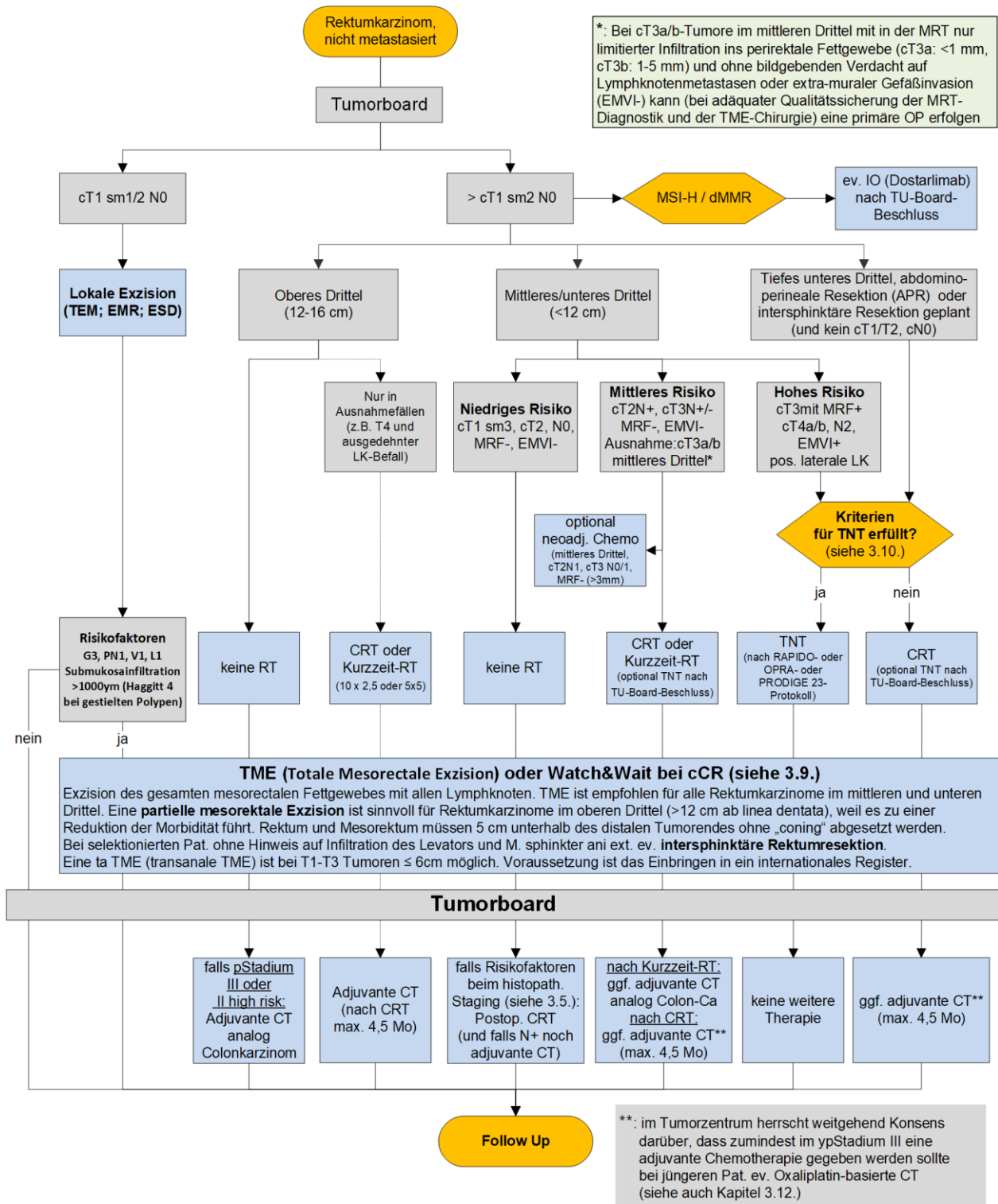
3.4.1 CRC mit Peritonealkarzinose - mögliches Vorgehen bei verschiedenen klinischen Situationen:

- **Patient mit bekannter oder dringendem Verdacht auf Peritonealkarzinose:**
 - Komplettes Staging (CT Stamm, Colo, ev. PET CT, Histo mit Molekularbiologie)
 - Vorstellung im Zentrum (OKL BHS Linz, Kontakt: OA Dr. Klemens Rohregger)
 - Diagnostische Laparoskopie mit PCI
 - Gemeinsames Tumorboard
 - ev. neoadjuvante CTX
 - Restaging mit CT und ev. nochmaliger Laparoskopie
 - CRS und HIPEC

- **Bei elektiver OP als Zufallsbefund:**
 - PCI bestimmen
 - Optimal intraoperative/postoperative Kontaktaufnahme mit Zentrum (OKL BHS Linz) und Übernahme mit zeitnaher Zytoreduktion und HIPEC
 - Wenn umgehende Transferierung nicht möglich → Zytoreduktion lokal und Überstellung ins Zentrum mit Komplementierung der Zytoreduktion und HIPEC sobald als möglich
 - Wenn Überstellung ins Zentrum nicht möglich → komplette Zytoreduktion (bei geringen Befall) mit postoperativer Vorstellung, dann gemeinsames Tumorboard (adjuvante CTX wenn R0-1 mit engmaschiger Nachsorge, ev. Second look Laparoskopie im Zentrum)

- **Akutsituation:**
 - Beheben der Akutsituation
 - PCI Bestimmung
 - Patientenvorstellung im Zentrum (OKL BHS Linz)
 - Tumorboard

3.5 Rektumkarzinom, nicht metastasiert



Legende

CT: Chemotherapie; **CRT:** Radiochemotherapie; **MRF:** Mesorectale Faszie; **EMVI:** extramurale vaskuläre Infiltration
TEM: Transanale mikrochirurgische Vollwandexzision; **EMR:** Endoskopische Mucosaresektion; **ESD:** Endoskopische submuköse Dissektion
Submukosainfiltration: Subklassifikation von T1 Tumoren basierend auf der Tiefe der Invasion in die Submukosa:
 sm1: oberes Drittel; sm2: mittleres Drittel; sm3: unteres Drittel; am sessilen Polypen, der mittels endoskopischer Polypektomie gewonnen wurde, ist die Messung in µm sinnvoller (high risk > 1000µm), bei gestielten Polypen Haggitt-Klassifikation (1-4)

3.6 Indikationen für postoperative Chemoradiotherapie

Potential indications for postoperative chemoradiotherapy if preoperative chemoradiotherapy not given *
<p>Sufficient and necessary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRM ≤ 1mm • pT4b • pN2 extracapsular spread close to MRF • Extranodal deposits (N1c) • pN2 if poor mesorectal quality/defects pN1
<p>Sufficient:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN2 low tumours within 4 cm of anal verge (risk of involved LPLN) • Extensive extramural vascular invasion/perineural invasion close to MRF • Perforation in the tumour area
<p>Borderline sufficient:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN2 in mid/upper rectum if good mesorectal quality • CRM 1–2mm • Circumferential obstructing tumours
<p>Insufficient and unnecessary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT1/pT2 • pT3 • CRM > 2mm • pT4a above peritoneal reflection • pN1 • If good quality smooth intact mesorectum
<p>CRM: circumferential resection margin; LPLN: lateral pelvic lymph node; MRF: mesorectal fascia.</p>

*: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

3.7 Anmerkungen zum Rektumkarzinom

3.7.1 Endoskopische Befundung:

- Der makroskopisch klinische Tumorunterrand ist beim Rektumkarzinom, erhoben durch starres rektoskopisches Ausmessen, im Abstand zur anatomisch fix vorgegebenen und nicht verschieblichen Linea dentata in cm anzugeben, da der Analkanal bei jedem Patienten unterschiedlich lang sein kann und daher durch Angaben ab Linea anocutanea kein genauer Rückschluss auf den chirurgisch relevanten Abstand vom Schließmuskel gezogen werden kann.
 - Unteres Drittel: 0-6cm ab Linea dentata
 - Mittleres Drittel: 6-12 cm ab Linea dentata
 - Oberes Drittel: 12-16 ab Line dentata
- Ebenso muss die zirkumferentielle Ausdehnung mit der Angabe einer Uhrzeitbezeichnung in Steinschnittlage (SSL) oder alternativ Knie-Ellenbogen Lage (KEL) mit dem Zusatz um welche Lage es sich bei der endoskopischen Angabe handelt dokumentiert werden. Bei nicht stenosierenden Tumoren ist zusätzlich der obere Tumorrand in cm ab Linea dentata wünschenswert. Die Endosonografie mit uTN Stadium sollte ebenso in einer Sitzung durchgeführt werden.
- Beispielbefund Endoskopie:
 - schüsselförmig exulzierendes Rektumkarzinom im unteren Drittel, starr ausgemessen 2-4 cm ab Linea dentata, 3 Uhr-7 Uhr SSL, nicht stenosierend, endosonografisch uT3N+

3.7.2 Begründung für neoadjuvante Radiochemotherapie bei cT4 und/oder cN pos. Rektumkarzinomen mit Lokalisation im oberen Drittel:

- T4 Tumore und nodal positive Tumore haben ein deutlich erhöhtes Lokalrezidivrisiko.
- Durch die chirurgisch nur partielle TME mit einem distalen Tumorabstand von 5 cm werden nicht alle LK des Mesorektums entfernt. Dies fördert zwar deutlich die postoperativen Kontinenzraten, erlaubt aber keine hundertprozentige LK Kontrolle. Wenn auch der Hauptmetastasierungsweg im oberen Drittel über die Lymphgefäße entlang der V. rectalis superior in Richtung V. mesenterica inferior geht und somit dem des Colonkarzinoms entspricht, sollte daher bei prätherapeutisch klinisch positiven LK im Mesorektum eine neoadjuvante RCT durchgeführt werden.

3.7.3 Positive laterale Lymphknoten sollten nach neoadjuvanter CRT operativ entfernt werden:

- Retrospektive Analyse ¹⁾ einer Kohorte von 1500 Patienten mit tiefsitzendem Rektumkarzinom im klin. Stadium II/III und positiven lateralen Lymphknoten (Kurzachsendurchmesser \geq 5mm bei MRT):
 - Laterale Lymphknotendisektion (LLND) ist mit einem signifikant besseren 5-Jahres-RFS assoziiert.
 - 5y-RFS bei Patienten mit LLN \geq 5 mm bei pre-CRT-MRI:
 - 77.8% in der LLND-Gruppe versus 46.2% in der non-LLND-Gruppe (p = 0.06)

3.7.4 Bei sphinktererhaltender Rektumresektion sollte der LARS-Score bestimmt werden (auch bereits präoperativ):

- Der Lars-Score (Low Anterior Resection Syndrom Score) ist eine wenig aufwendige Möglichkeit zur Abschätzung der funktionellen Auswirkungen einer sphinktererhaltenden Rektumresektion (siehe Fragebogen Seite 7).

1) Nishizaki et al, *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019

3.8 Anmerkungen Radiologie beim Rektumkarzinom

Der MR-Befund beim primären Staging des Rektumkarzinoms sollte folgende Punkte beinhalten:

Lokaler Tumorstatus

- Morphologie:
 - solid – polypoid
 - solid – (semi)annular: von ... bis ... „Uhr“
 - mucinös: von ... bis ... „Uhr“
- Distanz vom anorektalen Übergang zum Tumorunterrand in cm
- Tumurlänge in cm
- T-Staging:
 - T1 – T2
 - T3 T3a oder T3b (< 5 mm extramurales Wachstum)
T3c oder T3d (> 5 mm extramurales Wachstum)
 - T4 Invasion in ... (Organ)
 - T-Klassifizierung bei Sphinkterbeteiligung siehe 2.11. (Seite 15)
- Analsphinkterinvasion:
 - nein
 - nur M. sphincter ani internus)
 - + intersphinktärer Raum) oberes, mittleres od. distales Drittel des AK
 - + M. sphincter ani externus)

Invasion Mesorektale Faszie / Peritoneum

- kürzeste Distanz zwischen Tumor und MRF in mm
 - frei (> 2 mm)
 - (potentiell) involviert (< 2 mm)
- Lokalisation der kürzesten Distanz zwischen Tumor und MRF: ... Uhr (Position)
- Bezug zur vorderen peritonealen Umschlagfalte:
 - unterhalb (MRF-Invasion)
 - oberhalb

Lymphknotenstatus und Tumorsatelliten

- N-Staging:
 - N0
 - N1a,b,c; N2a,b (die Angabe von N+ ist nicht ausreichend!)
 - Anzahl suspekter Lymphknoten:
 - ... mesorektale Lymphknoten
 - ... extramesorektale Lymphknoten
 - ... LK mit Kurzachsendurchmesser > 9 mm
 - ... LK mit KAD 5 – 8 mm und mind. 2 morphologische Kriterien
 - ... LK mit KAD < 5 mm und 3 morphologischen Kriterien
- Morphol. Kriterien: (1) runde Form, (2) unregelmäßiger Rand, (3) heterogenes Signal
- Tumorsatelliten innerhalb der MRF:
 - nein
 - ja, ... (Anzahl)

Extramural vascular invasion (EMVI)

- EMVI:
 - ja
 - nein
 - nicht beurteilbar

MR Protokoll: (lt. ESGAR Konsensus*)

- 2D T2 (< 3 mm) axial, coronal, sagittal, oblique axial, oblique coronal
- DWI

T1 Sequenzen und KM-Gabe werden routinemäßig nicht empfohlen.

Endorektalspulen sind nicht erforderlich.

*) Literatur: MR imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting; Beets-Tan, R. G. H., Eur Radiol 2017
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834554/pdf/330_2017_Article_5026.pdf

3.9 Timing der Operation nach Bestrahlung

1) „klassische“ Kurzzeit-RT 10 x 2,5 Gy oder 5 x 5 Gy:

- Bestrahlung über 5 Tage ohne Unterbrechung
- Operation innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Bestrahlung, idealerweise innerhalb von 3 Tagen (insbes. bei Patientenalter > 75) ¹
- Bei TNT Kurzzeit-RT 5 x 5 Gy! gefolgt von Chemotherapie.

1) 50 Gy CRT:

- Restaging (MRI, Endoskopie, DRE) 10 Wochen nach der letzten Bestrahlung (Maximum der Tumorregression 10-12 Wochen nach Abschluss der RCT)
- Operation innerhalb von 2 Wochen nach dem Restaging (sofern keine cCR vorliegt → siehe 3.9.)

3.10 Watch&Wait-Konzept beim Rektumkarzinom

- Nach konventioneller Radiochemotherapie (Beckenbestrahlung, 1x täglich mit 50Gy über 5 Wochen und simultaner Gabe von 5-Fluorouracil oder Capecitabin, sog. Langzeitradiochemotherapie) beträgt die Wahrscheinlichkeit einer kompletten pathologischen Remission (pCR) ca. 15%.
- In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass nach Erreichen einer cCR unter bestimmten Voraussetzungen auf eine anschließende Rektumexstirpation oder Rektumresektion verzichtet werden kann, ohne dass das onkologische Gesamtergebnis hinsichtlich Gesamtüberleben gefährdet wird.
- Die aktuellen CRC-Leitlinien geben keine klare Empfehlung zum Vorgehen bei cCR nach RCT.
- Eine prospektive, randomisierte Studie mit einer Randomisierung in Operation versus watch and wait Strategie nach Erreichen einer cCR gibt es bislang nicht und wird es mit großer Wahrscheinlichkeit aus ethischen Gründen auch nicht geben.
- Allerdings gibt es mittlerweile mehrere Observanzstudien zum Thema W&W.
- Die größte Observanzstudie wurde 2018 von van der Valk publiziert ²⁾:
 - 5-Jahres-OS ca. 85% (vergleichbar mit der 5-Jahres-OS-Rate von 87,6% bei Patienten mit pCR in einer gepoolten Analyse von Maas et al)
 - 5-Jahres-disease specific survival ca. 94%
 - „local regrowth“-Risiko ca. 25% (90% innerhalb der ersten 2 Jahre)
 - LR fast immer intraluminal und auf die Darmwand begrenzt (97%)
 - bei ca. 90 % dieser Patienten kann mit einer Salvage-Operation eine R0-Resektion erzielt werden

- 1) Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients. van den Broeck et al, Eur J Cancer. 2013 Oct;49(15):3131-9
- 2) van der Valk et al., Lancet 2018; 391: 2537-45

Vorgehen im Tumorzentrum:

- Das watch and wait Konzept kann sowohl nach konventioneller Langzeitradiochemotherapie als auch nach einer totalen neoadjuvanten Therapie (TNT, siehe Kapitel 3.10) bei Erreichen einer kompletten klinischen Remission (cCR) verfolgt werden.
- Das Restaging (MRI, Endoskopie, DRE) soll genau 10 Wochen nach Abschluss der RCT erfolgen (Maximum der Tumorregression wird erst nach 10 – 12 Wochen erreicht).
Ausnahme: Restaging bei TNT später aufgrund der neoadjuvanten Chemotherapie (Schema Seite 49)
- Kriterien für cCR nach RCT (modifiziert nach Fokas et al.):¹⁾
 - MRI: kein Residualtumor oder nur residuelle Fibrose, keine suspekten Lymphknoten (MRI sollte als erste Untersuchung durchgeführt werden, um das Ergebnis nicht zu verfälschen)
 - DRE (digitale rektale Untersuchung): kein palpabler Tumor
 - Rektoskopie: kein Residualtumor oder nur residuelle Rötung (Gefäßinjektion) oder Narbe
 - Unauffällige Endosonographie
 - Biopsie: nicht obligat zur Definition einer cCR; sollte nicht durchgeführt werden, wenn MRI, DRE und Rektoskopie unauffällig sind
- Sollte 10 Wochen nach neoadjuvanter Therapie noch minimal Resttumor (sog. „near total cCR“) vorhanden sein, ist ein weiteres Zuwarten (noch) nicht zu empfehlen.
- Voraussetzung für ein W&W-Vorgehen ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten und eine Bereitschaft zu einer engmaschigen, mindestens 5-jährigen Nachsorge.
- Das W&W -Konzept wird unabhängig vom Patientenalter empfohlen, eine schlechte Sphinkterfunktion ist kein Grund für eine sofortige Resektion oder Exstirpation bei Vorliegen einer cCR, allenfalls muss eine Operation jedoch im weiteren Verlauf aus funktionellen, nicht aber aus onkologischen Gründen erfolgen.
- Das W&W-Konzept wird grundsätzlich bei allen klinischen Ausgangssituationen empfohlen, die eine Neoadjuvanz erfordern, d.h. auch im Stadium cT4 im primären Staging. Ausgenommen davon ist allerdings das Vorliegen von lateralen Lymphknotenmetastasen (Lymphknoten, die außerhalb der mesorektalen Faszie liegen). Bei initial positiven lateralen LK besteht ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko selbst bei TME, wenn keine LLND (laterale LK-Dissektion) erfolgt. Hierzu gibt es 2 Arbeiten: Ogura et al (JCO 2018), Nishizaki et al (Anals of oncology 2019).
- Sollte aufgrund der klinischen Tumorklassifikation (z.B. cT2 cN0 cM0) keine Indikation für eine neoadjuvante Therapie bestehen, ist diese auch nicht durchzuführen, um damit eventuell eine cCR zu erreichen und damit eine Operation zu vermeiden (Risiko der Übertherapie).
- TU-Nachsorge bei Patienten unter W&W-Strategie (siehe Nachsorge-Schema, Kapitel 5.2.):
 - Anamnese, körperliche Unters., CEA alle 3 Monate für 3 Jahre, dann alle 6 Monate (Jahre 3-5)
 - DRE, Rektoskopie, Dünnschicht-MRT alle 3 Monate für 2 Jahre, dann alle 6 Monate (Jahre 3-5) (MRI sollte als erste Untersuchung durchgeführt werden, um das Ergebnis nicht zu verfälschen)
 - CT Thorax/Abdomen alle 6 Monate für 2 Jahre, dann alle 12 Monate (Jahre 3-5)
 - Endosonographie optional bei unklaren/inkonklusiven Befunden
- Die Standard-Therapie für einen LR (local regrowth) ist eine TME, eine LE (lokale Excision) ist nicht indiziert. Eine Arbeit von Dossa et al. (Lancet 2020) ergab schlechte funktionelle Ergebnisse für die Untergruppe mit Komplettierungs-TME wegen ungünstiger histopathologischer Befunde oder wegen Rezidiv nach lokaler Excision (Morbidity 78%, Kolostomierate 25%, sexuelle Dysfunktion 41%). 2 weitere Arbeiten ergaben zudem eine hohe Komplikationsrate und eine schlechte Funktion nach neoadjuvanter RCT und LE (Gornicki, EJSO 2014; Stijns, JAMA Surg. 2019).

1) International consensus recommendations Fokas et al., Nature Reviews, Clin. Oncol. , Vol 18, Dec 2021

3.11 TNT (totale neoadjuvante Therapie) beim Rektumkarzinom

- Unter totaler neoadjuvanter Therapie wird die Ergänzung der präoperativen Radio- oder Radiochemotherapie um eine zusätzliche präoperative Systemtherapie (in Phase-III Studien bislang nur Chemotherapie) verstanden.
- Am ASCO 2020 wurden die Daten von 2 Phase-III-Studien präsentiert (RAPIDO-Studie und PRODIGE 23-Studie).
- Die RAPIDO-Studie ¹⁾ verglich die TNT (RT mit 5x5 Gy gefolgt von 4.5 Monaten FOLFOX oder CAPOX und TME) mit einer Capecitabin-basierten Radiochemotherapie gefolgt von TME und optionaler postoperativer Chemotherapie mit CAPOX oder FOLFOX über 24 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einem der folgenden Kriterien: T4, mesorektale Faszie+, N2, EMVI+, laterale Lymphknoten vergrößert. Der experimentelle Arm (TNT) zeigte eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und eine doppelt so hohe pCR-Rate (28% vs. 14%). Die Überlegenheit war in allen relevanten Subgruppen nachweisbar. Das Gesamtüberleben ist bisher nicht unterschiedlich (bei noch kurzem Follow-up).
- Die PRODIGE 23-Studie ²⁾ verglich eine Induktions-Chemotherapie mit 6 Zyklen FOLFIRINOX gefolgt von einer Capecitabin-basierten Radiochemotherapie, TME und weiterer adjuvanter Therapie über 3 Monate (Capecitabin oder FOLFOX) mit einer Capecitabin-basierten Radiochemotherapie gefolgt von TME und einer adjuvanten FOLFOX- oder Capecitabin-Therapie über 6 Monate. Auch bei dieser Studie waren krankheitsfreies Überleben und pCR-Rate im experimentellen Arm signifikant besser.
7-Jahres-Update (ASCO 2023): Signifikanter Benefit für TNT bei 7-yr-DFS (67,6% vs. 62,5%), 7-yr-MFS (73,6% vs. 65,4%) und vor allem auch bei 7-yr-OS (81,9% vs. 76,1%).
- 2 weitere Phase-II-Studien (OPRA und CAO/ARO/AIO-12) verglichen die Sequenz Induktions-Chemotherapie → RCT versus RCT → Konsolidierungs-Chemotherapie. Bei beiden Studien waren die cCR/pCR-Raten höher im Arm mit der Konsolidierungsschemotherapie.
OPRA-5-Jahres-Update (ASCO 2023): TME-free-survival 54% im Konsolidierungs-CT-Arm (vs. 39% im Induktions-CT-Arm). Eine Salvage-TME nach tumor regrowth führte zu keiner Verschlechterung des DFS gegenüber sofortiger TME. In beiden Armen fand sich kein DFS-Benefit im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe mit „klassischer“ RCT (gefolgt von OP und adjuvanter CT).

Vorgehen im Tumorzentrum:

- Die TNT wird im Tumorzentrum nur bei MRT-definierter „high-risk“ Situation angeboten.
- Die Patientenauswahl soll entsprechend der Kriterien der RAPIDO-Studie durchgeführt werden.
- High-risk Kriterien (entsprechend RAPIDO-Studie), mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein:
 - T4-Stadium
 - N2-Stadium
 - Mesorektale Faszie+
 - EMVI+ (extramurale vaskuläre Infiltration)
 - laterale Lymphknoten-Metastasen („Lymph nodes with a short axis diameter of more than 10 mm and round shape or Lymph nodes between 5-9 mm and at least two of the criteria: round shape/irregular border/heterogeneous signal intensity are regarded as metastatic.“)
- Bei nicht-Hochrisikopatienten bleibt die TNT eine Option im Einzelfall, die über das Tumorboard diskutiert wird (z.B. bei Tumoren, welche eine APR notwendig machen würden).

1) Bahadoer, ASCO 2020, Abstract 4006

2) Conroy, ASCO 2020, Abstract 4007

- TNT-Therapieschemata:
 - RAPIDO: Kurzzeit-RT (5x5 Gy!) → Chemotherapie (6 Zyklen CAPOX oder 9 Gaben FOLFOX) → TME oder W&W (Schema siehe Seite 58)
 - OPRA: Chemo-Radiotherapie → Chemotherapie (5 Zyklen CAPOX oder 8 Gaben FOLFOX) → TME oder W&W (Schema siehe Seite 58)
 - PRODIGE 23: Chemotherapie (8 Gaben mFOLFIRINOX) → Chemo-Radiotherapie → TME oder W&W → adjuvante Chemotherapie (6 Gaben mFOLFOX6 oder 4 Zyklen Capecitabin (Schema siehe Seiten 57 und 59)
- Das OPRA-Schema sollte v.a. bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (z.B. T4, CRM+) angewendet werden.
- Bei erhöhtem Risiko für eine Metastasierung (z.B. N2, EMVI+) sollte die TNT eher nach dem Prodiges 23- oder nach dem Rapido-Schema erfolgen. Bei jungen, fitten Patienten ist das Prodiges 23-Schema zu bevorzugen (bisher einziges TNT-Protokoll mit nachgewiesenem OS-Benefit).
- Patienten, welche für eine TNT in Frage kommen, müssen bereits vor Beginn der Radiotherapie von einem internistischen Onkologen begutachtet werden („Tauglichkeit“ für Chemo mit FOLFOX oder CAPOX muss vorab geklärt werden).
- Bei Erreichen einer cCR kann eine Watch & Wait-Strategie angeboten werden.

3.12 Neoadjuvante Chemotherapie beim Rektumkarzinom

- Die PROSPECT-Studie ¹⁾ verglich eine Standard-CRT mit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit FOLFOX (und nur selektivem Einsatz einer Radiochemotherapie vor OP) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom. Einschlusskriterien waren klinisches Stadium T2N1, T3N0 oder T3N1, radialer Abstand zur mesorektalen Faszia > 3mm, Sphinkter-erhaltende OP möglich. Ausschlusskriterien waren u.a. klinisches Stadium T4 und ≥ 4 Beckenlymphknoten mit einem Kurzachsendurchmesser ≥ 1cm.
Der experimentelle Arm war dem Standard-CRT-Arm nicht unterlegen hinsichtlich DFS (primärer Endpunkt), Lokalrezidiv-Rate, R0-Resektions-Rate und OS.
Bei nur 9% der Patienten im experimentellen Arm musste aufgrund eines zu geringen Ansprechens eine neoadjuvante CRT durchgeführt werden. Die generelle Lebensqualität war in beiden Armen ident (1 Jahr nach OP), ein Benefit für den experimentellen Arm fand sich hinsichtlich Fatigue, Mastdarm- und Sexualfunktion.

Vorgehen im Tumorzentrum:

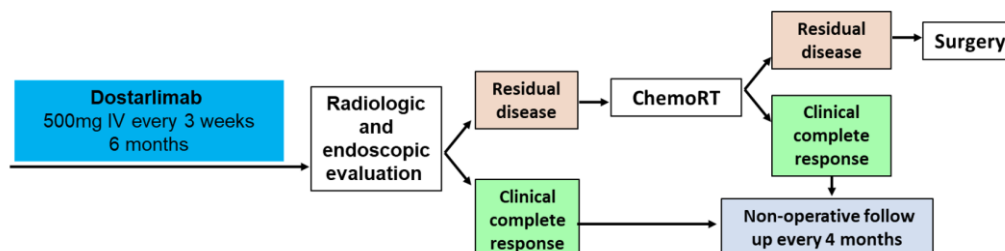
- Eine neoadjuvante Chemotherapie (mit nur selektivem Einsatz einer präoperativen CRT) kann als Option bei Patienten mit lokalisiertem Rektum-Ca im **mittleren Drittel** angeboten werden (insbes. bei jungen Patienten).
- Voraussetzungen (Einschlusskriterien PROSPECT-Studie):
 - Klinisches Stadium T2 N1 oder T3 N0/1 (< 4 LK)
 - Radiärer Abstand zur mesorektalen Faszia > 3mm
 - Sphinktererhaltend operabel
- Die Therapie sollte analog der PROSPECT-Studie erfolgen (siehe Seite 59). Bei unzureichendem Response auf die neoadjuvante CT (< 20% Tumor-Regression) oder unzureichend intensiver Chemotherapie (< 5 Zyklen FOLFOX) sollte präoperativ noch eine CRT durchgeführt werden.

1) Deborah Schrag et al., ASCO 2023, LBA 2

3.13 Neoadjuvante Immuntherapie beim Rektumkarzinom

3.13.1 PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer (ASCO 2022) ¹⁾

- Prospektive Phase II – Studie bei Patienten mit mismatch repair–deficient (dMMR) Rektumkarzinom im Stadium II oder III
- Studiendesign:



- Ergebnis:
 - Von den bisher 14 ausgewerten Pat. haben alle nach zumindest 6 Monaten eine cCR erreicht (cCR-Rate 100%). Von diesen 14 Patienten waren 13 beim initialen Staging im Stadium III.

Vorgehen im Tumorzentrum:

- Eine neoadjuvante Immuntherapie bei dMMR/MSI-h lokalisiertem Rektum-Ca stellt dzt. (noch) keine Standardtherapie dar, kann aber optional nach Tumorboard-Beschluss erwogen werden.
- CAVE: MSI-h ≠ MSI-h
- Laut einer Studie von Schrock et al. ²⁾ dürfte die Tumormutationslast (tumor mutational burden = TMB) mit dem Ansprechen auf eine Immuntherapie assoziiert sein.
- TMB zeigte die stärkste Assoziation mit OR ($p < 0,001$) und PFS ($p < 0,001$).
- Der prädiktive TMB-cut-off point bei dieser Studie war 37-41 mut/MB.
- Ansprechen bei TMB-high 100%, bei TMB-low 33%.
- Laut einer Arbeit von Salem et al. ³⁾ besteht eine Relation zwischen Art des Gendefekts und TMB: TMB deutlich höher bei Verlust von MSH2/MSH6 (ca. 55 mut/MB) vs. MLH1/PMS2 (ca. 33 mut/MB). In der Dostarlimab-Studie war der TMB-Mittelwert bei den bisher ausgewerteten Pat. 67 mut/MB.

1) Cercek et al., ASCO 2022. LBA5
2) Schrock et al., Ann. Onc., 2019
3) Salem et al., Int J Cancer 2020

3.14 Anmerkungen adjuvanten Chemotherapie beim Rektumkarzinom

- Es gibt dzt. keinen internationalen Konsensus für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach stattgehabter Radiochemotherapie.
- In keiner prospektiven Studie konnte ein OS-Benefit für eine adjuvante Chemotherapie nach CRT und OP gezeigt werden.
- In 2 Studien (ADORE ¹⁾, siehe 3.12.1., CAO/ARO/AIO-04 ²⁾) und einer Meta-Analyse (Zhao et al. ³⁾) fand sich ein DFS-Vorteil für Patienten im ypStadium III bei adjuvanter Therapie mit einem Oxaliplatin-basierten Schema versus alleiniger FU-Therapie (allerdings Vergleich mit 5FU-Bolus-Schemata).
- Für Patienten mit einem Stadium II/III-Rektumkarzinom im oberen Drittel ergab eine Subgruppenanalyse der Meta-Analyse von Breugom et al. ⁴⁾ einen signifikanten DFS-Benefit und numerischen OS-Benefit für eine adjuvante Chemotherapie nach CRT und OP. Für Patienten im mittleren und unteren Drittel fand sich weder ein OS- noch ein DFS-Vorteil. Allerdings wurde bei den eingeschlossenen Studien hauptsächlich 5-FU-Bolus-Schemata verwendet und die Therapie-Adhärenz war gering.
- Bei Patienten, bei denen eine primäre Operation ohne vorherige neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, scheint der Benefit für eine adjuvante Chemotherapie gesichert (Cochrane-Metaanalyse von Petersen et al. ⁵⁾, HR 0,83 für OS und HR 0,75 für DFS).
- Retrospektive Analysen der Daten des National Cancer Data Base:
 - Studie von Shahab et al. bei pCR nach CRT ⁶⁾: siehe 3.12.2.
 - Studie von Polanco et al. bei pCR nach CRT ⁷⁾: 5-Jahres-OS-Rate 94,7% (neoCRT + adj. CT) vs. 88,4% (nur neoCRT); HR 0.50; 95% CI, 0.32-0.79, P = 0,05
 - Studie von Samer Naffouje ⁸⁾:
 - Pat. mit klinischem Stadium II, welche mit nCRT und TME behandelt wurden
 - Einteilung in 3 Risikogruppen nach Risikofaktoren (untersuchte LK, Grading, etc.)
 - Signifikanter OS-Benefit in der Intermediate-risk und High-risk-Gruppe (26 % nach 5 Jahren bzw. 10% nach 5 Jahren)
- Stellungnahme Onkopedia-Leitlinie zur adjuvanten CT nach neo-RCT in den Stadien II und III: „....Die vorliegenden Studiendaten erlauben es nicht, dezidierte differenzialtherapeutische Empfehlungen basierend auf dem Grad bzw. Ausmaß des Ansprechens des Tumors auf die neoadjuvante Radiochemotherapie zu machen. Ein genereller Einsatz von Oxaliplatin in der adjuvanten Chemotherapie ist aus den Studiendaten nicht zu rechtfertigen. Jüngere Pat. mit einem erhöhten Rezidivrisiko (ypStadium III) sollten über die Möglichkeit einer zusätzlichen Oxaliplatin-Therapie beraten werden.....“
- Stellungnahme in „Multimodal Treatment of Rectal Cancer“ ⁹⁾ zur adjuvanten CT: „The indication for adjuvant chemotherapy should be considered by the tumor board in the light of the center’s experience and the patient’s risk profile and personal preference.“

1) Hong et al., Journal of Clinical Oncology 37, no. 33 (November 20, 2019) 3111-3123

2) Rödel et al., The Lancet Oncology, Volume 16, ISSUE 8, P979-989, August 01, 2015

3) Zhao et al., Colorectal Dis, 2016 Aug;18(8):763-72

4) Breugom et al., Lancet Oncol 2015, 16: 200–07

5) Petersen et al., Cochrane Database Syst Rev, 2012 Mar 14

6) Shahab et al., Clinical Colorectal Cancer, 2017

7) Polanco et al., JAMA Oncol., 2018

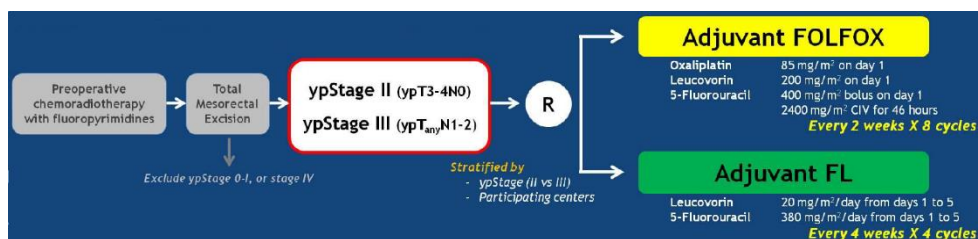
8) Naffouje et al., Clinical Colorectal Cancer, 2021

9) Ghadimi M, Rödel C, Hofheinz R, Flebbe H, Grade M, Deutsches Ärzteblatt, 2022

3.14.1 Oxaliplatin adjuvant beim Rektumkarzinom?

ADORE-Studie (Update ASCO 2018): ¹⁾

- Randomisierte Phase II-Studie mit 321 Patienten

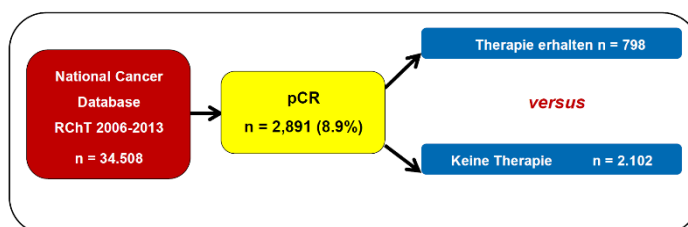


- Primäres Ziel war, bei „Hochrisiko“-Histologie nach abgeschlossener neoadjuvanter Radiochemotherapie und Resektion, die Intensivierung der adjuvanten Therapie mit Oxaliplatin zu untersuchen.
- 6-Jahres DFS war 68.2% im FOLFOX-Arm versus 56.8% im FL-Arm (HR 0.63, p= 0.018)
- 6-Jahres OS war 78.1% im FOLFOX-Arm versus 76.4% im FL arm (HR 0.73, p= 0.21)
- Größter Nutzen im Stadium yp-Stadium III (ab ypN1b) und bei minimaler Tumor-Regression nach neoadjuvanter CRT
- Kritikpunkt an der Studie: es wurde Bolus-5-FU versus FOLFOX verglichen (bereits aus anderen Studien ist bekannt, dass Bolus-5-FU infusionalem 5-FU unterlegen ist)

3.14.2 Adjuvante Chemotherapie bei pCR nach neoadjuvanter Radiochemotherapie?

Studie von Shahab et al.: ²⁾

- Retrospektive Analyse der Daten des National Cancer Data Base von 2006 to 2013.
- Der primäre Endpunkt war overall survival (OS).

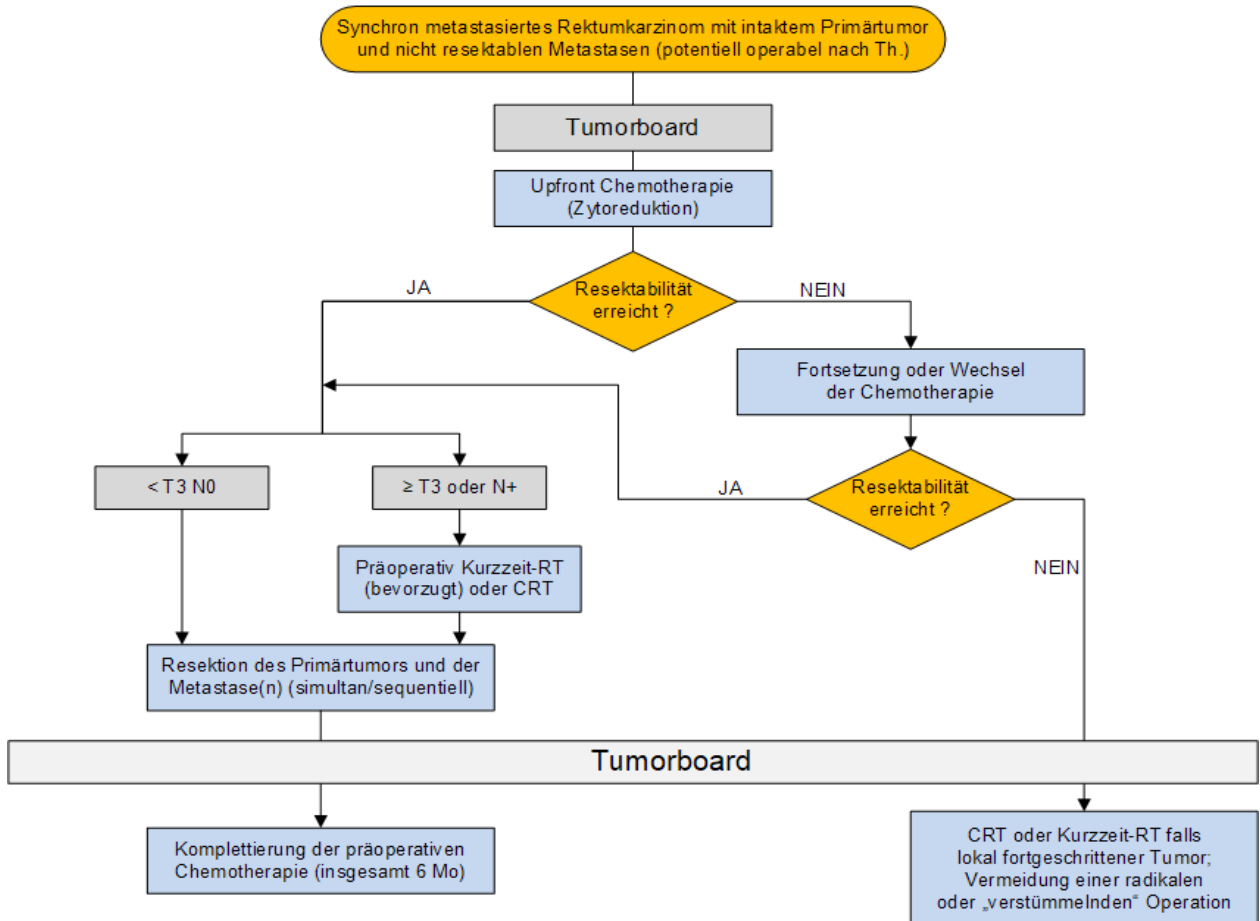
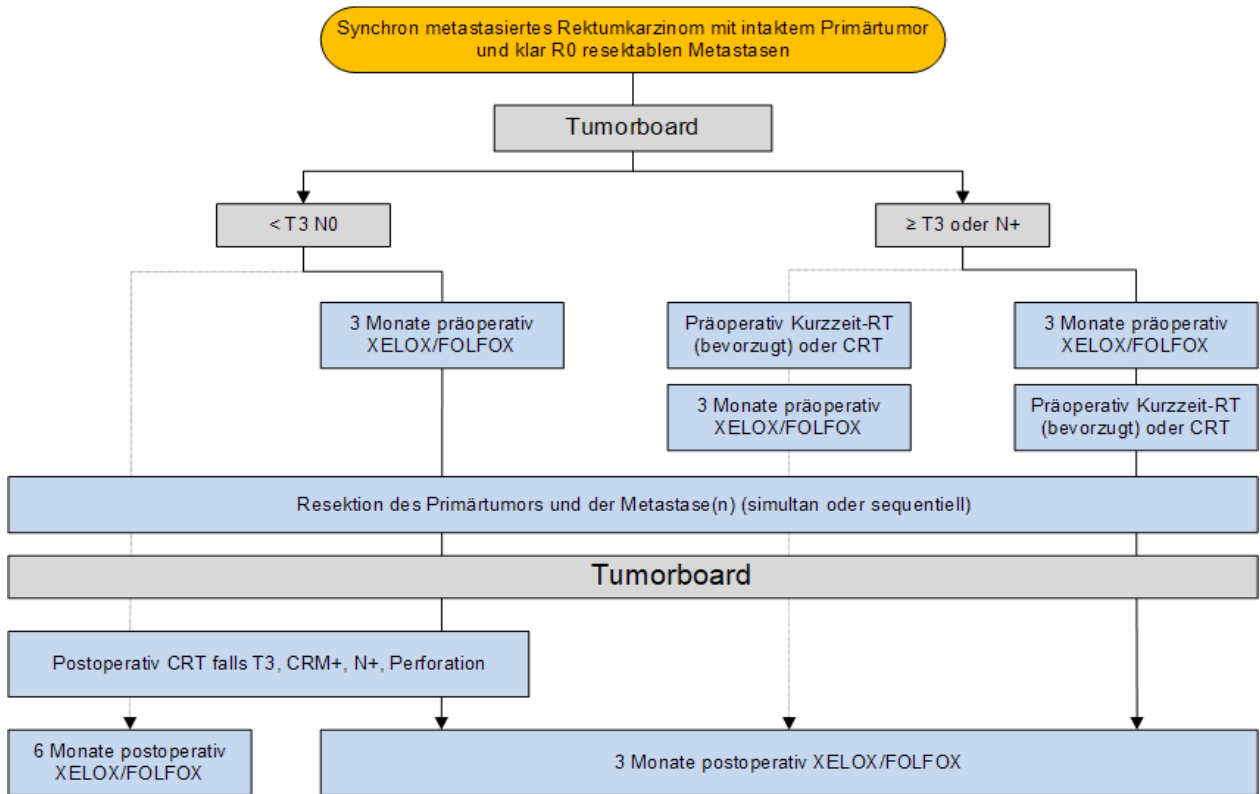


- Es gab einen signifikanten Unterschied beim OS zwischen den den 2 Chemotherapie -Kohorten: Die 5-Jahres-OS-Rate war 94% für Gruppe mit neoadjuvanter CRT + adjuvanter Chemotherapie versus 84% für die Gruppe ohne adjuvanter Chemoth. nach neoadj. CRT (HR 0,555; P < 0,01).
- Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen klinisch pos. und neg. Nodalstatus (HR 1,066).

1) Hong et al., Journal of Clinical Oncology 37, no. 33 (November 20, 2019) 3111-3123

2) Shahab et al., Clinical Colorectal Cancer, 2017

3.15 Rektumkarzinom, synchron metastasiert



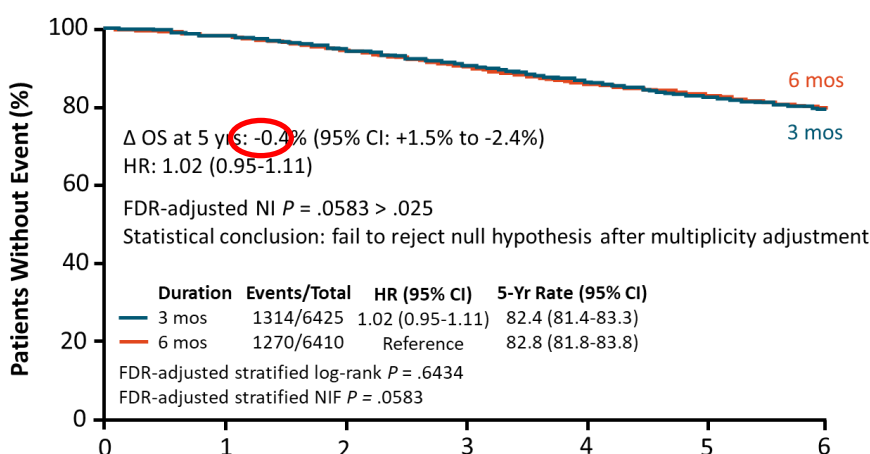
4 Besondere klinische Situationen

4.1 Dauer der adjuvanten Chemotherapie beim Stadium-III Colonkarzinom

4.1.1 IDEA-Collaboration (ASCO 2017)¹⁾:

- Analyse von 6 prospektiven Phase-III-Studien zur Dauer der adjuvanten Oxaliplatin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit Stadium-III-Colonkarzinom
- CAPOX oder FOLFOX 3 vs. 6 Monate
- Primärer Endpunkt: 3-Jahres DFS
- Sekundäre Endpunkte: 5-Jahres DFS und 5-Jahres OS
- Reduktion der Toxizität um das 2- bis 6-Fache bei 3-monatiger Therapie
- Reduktion Grad 3/4- Neuropathien um das 3-Fache
- 3-Jahres-DFS: Unterschied 0,9%; 74,6% (3 Mo) vs. 75,5% (6Mo); HR 1,07
- Subgruppe T1-T3/N1: 3-Jahres-PFS-Unterschied 0,2%
- Unterschied zwischen CAPOX und FOLFOX
- In der Hochrisikogruppe (T4 oder N2) wurde die Unterlegenheit der verkürzten FOLFOX-Gabe belegt (HR 1,2)

4.1.2 IDEA-Update (ASCO 2020)²⁾:



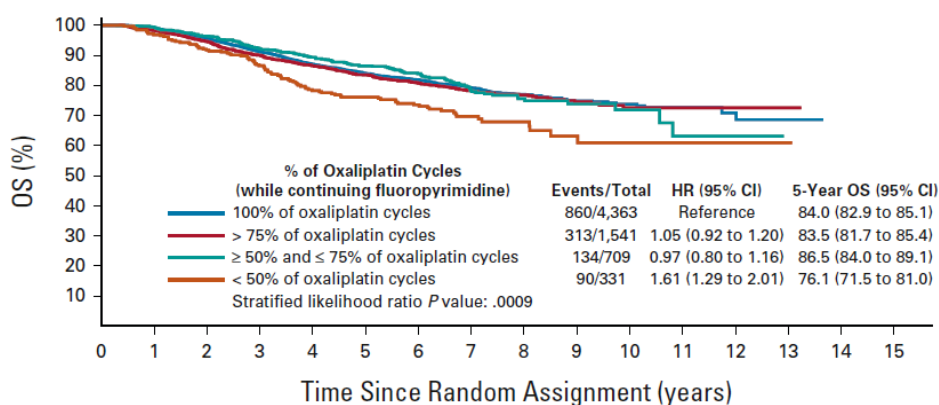
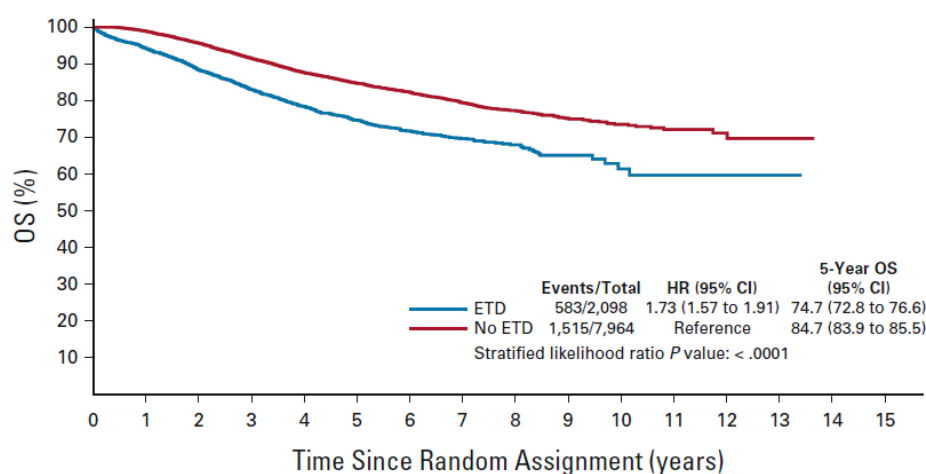
- 5-Jahres-OS 82,4% (3 Mo) vs. 82,8% (6 Mo), HR 1,02
- CAPOX: HR für 5-Jahres-OS: 0,96 (Low risk: 0,85, High risk: 1,03)
- FOLFOX: HR für 5-Jahres-OS: 1,07 (Low risk: 1,02, High risk: 1,12)
- 5-Jahres-DFS 69,1% (3 Mo) vs. 70,8% (6 Mo), HR 1,08
- CAPOX: HR für 5-Jahres-DFS: 0,98
- FOLFOX: HR für 5-Jahres-DFS: 1,16
- Conclusio Effektivität der Protokolle:
 - CAPOX 3M bei low risk: No loss (Δ 5J-OS: +2,3%) → **3M OK**
 - FOLFOX 3M bei low risk: Minimal loss (Δ 5J-OS: -0,3%) → **3M OK**
 - CAPOX 3M bei high risk: Minimal loss (Δ 5J-OS: -1,0%) → **3M OK**
 - FOLFOX 3M bei high risk: Relevant loss (Δ 5J-OS: -2,8%) → **need 6M**

1) Shi Q, et al., ASCO 2017, Abstract LBA 1

2) Sobrero et al., ASCO 2020, Abstr 4004

4.1.3 ACCENT/IDEA gepoolte Analyse von 11 adjuvanten Studien (JCO 2022)¹⁾:

- Bei dieser Analyse wurde der prognostische Einfluss eines vorzeitigen Abbruchs der gesamten Chemotherapie (ETD = Early-Treatment-Discontinuation) oder der Oxaliplatin-Therapie (EOD = Early-Oxaliplatin-Discontinuation) überprüft.
- Eingeschlossen wurden alle Stadium III – CRC-Patienten in den 11 Studien der ACCENT- und IDEA-Datenbanken, welche für eine 6-monatige Therapie mit FOLFOX oder CAPOX geplant waren. (10447 Pat. für ETD-Analyse und 7243 Pat. für EOD-Analyse)
- ETD war definiert als Abbruch der Chemotherapie, bevor die Patienten maximal 75% der geplanten Zyklen erhalten hatten (FOLOX max. 9 von 12 Gaben, CAPOX max. 6 von 8 Zyklen).
- EOD war definiert als Beendigung von Oxaliplatin bei Weitergabe von FU oder Capecitabin (maximal 75% der geplanten Oxaliplatin-Zyklen).
- ETD war assoziiert mit einer Reduktion des 3-Jahres-PFS (HR 1,61, p<0,01) und 5-Jahres-OS HR 1,73, p< 0,01). Ausnahme: bei CAPOX in der Low-risk-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied bei 3-Jahres-PFS (HR 1,21, p=0,1)
- EOD führte zu keiner signifikanten Reduktion des PFS und OS, wenn zumindest 50% der geplanten Oxaliplatin-Zyklen verabreicht wurden.

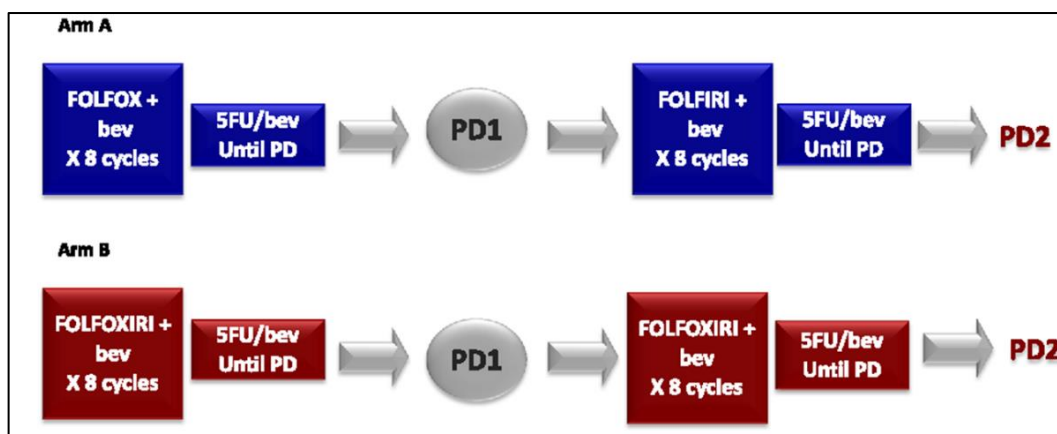


1) C. Gallois et al., Journal of Clinical Oncology, October 28, 2022

4.2 Intensive Erstlinientherapie

4.2.1 Tribe-2-Studie¹⁾:

- Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht resektablem mCRC
- FOLFOXIRI + Bevacizumab in der Induktionstherapie (8 Zyklen) und in der Reinduktion nach erster Progression gegenüber einer sequentiellen Gabe von FOLFOX + Bevacizumab und FOLFIRI + Bevacizumab nach erster Progression.



- Signifikanter Vorteil für upfront FOLFOXIRI/Bev:
- PFS2: 19.1 vs 16,4 Mo (HR 0.74; p < .001) (Zeit von Randomisierung bis PD2 oder Tod)
- 1stPFS: 12.0 vs 9.8 Mo (HR 0.75; p < .001)
- 2ndPFS: 6,5 vs 5,8 Mo (HR 0,76; p = 0,024)
- Medianes OS: 27.6 vs 22.6 Mo (HR 0.81; p = .033)
- Ansprechrate 62% vs. 50%
- Conclusio:
 - kein Nachteil für aggressive Upfront-Therapie
 - PFS2-Benefit v.a. durch den Unterschied bei PFS1 bedingt (d.h. bei 1. Progress nach Erhaltung eventuell auch CT-Duplett + Bev ausreichend)

4.2.2 Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI + Bevacizumab versus Doublets + Bevacizumab as initial therapy of unresectable mCRC²⁾:

- Meta-Analyse von 5 Studien: CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE, TRIBE2
- Primärer Endpunkt war OS.
- Signifikanter OS-Vorteil für FOLFOXIRI + Bev versus Doublets + Bevacizumab:
- Medianes OS 28.9 vs 24.5 Mo (HR 0.81; p < .001)
- Estimated 5-Jahres-OS: 22.3% vs 10.7%
- Medianes PFS: 12,2 vs 9,9 Mo (HR 0.74; p < .001)
- ORR: 64.5% vs 53.6%
- Größter OS-Vorteil für Patienten mit rechtsseitigen RAS/BRAF-WT Tumoren
- Kein OS-Benefit für Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren

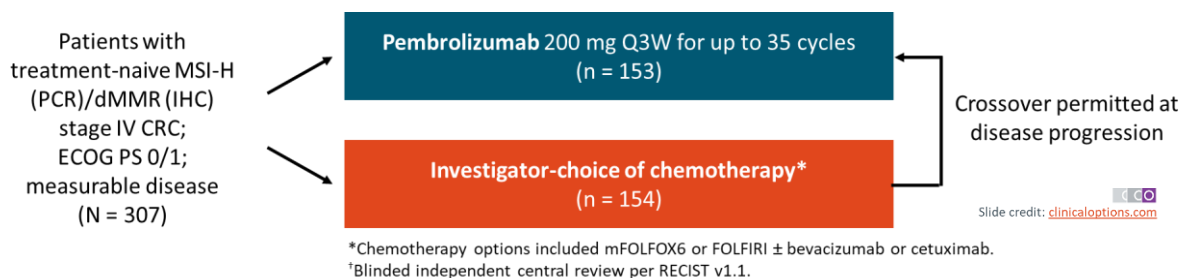
1) Cremolini., ASCO 2019, Abstr 3508

2) Cremolini et al, J Clin Oncol . 2020 Aug 20

4.3 Immuntherapie beim metastasierten CRC

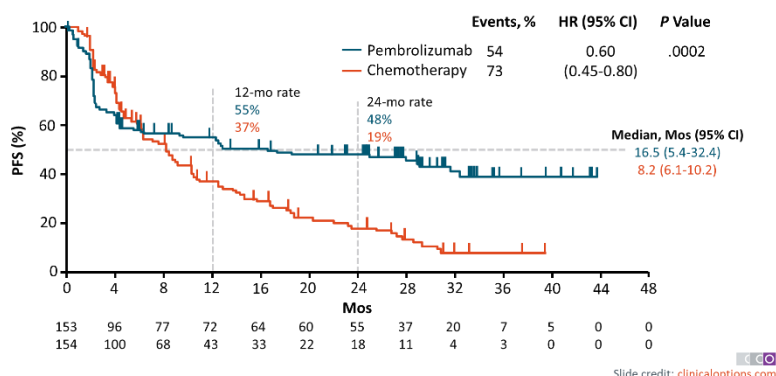
4.3.1 Pembrolizumab – Keynote 177-Studie:

- Pembrolizumab als Monotherapie wurde 2021 von der EMA zur Erstlinienbehandlung des metastasierten CRC mit Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H oder dMMR) zugelassen.
- Die Zulassung basiert auf den Daten der Keynote 177-Studie.
- **Keynote 177-Studie (ASCO 2020):** ¹⁾



- Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit CRC im Stadium IV
- Unter Pembrolizumab signifikante und klinisch bedeutende Verbesserung des Outcomes versus Standard-Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit MSI-H mCRC

KEYNOTE-177: PFS (Primary Endpoint; ITT)



- Median PFS: 16.5 vs 8.2 Mo (HR: 0.60, 95% CI 0.45-0.80; P = .0002)
- ORR: 43.8% vs 33.1% (P = .0275)
- Median DoR (Duration of Response): not reached vs 10.6 Mo
- Deutlich bessere Verträglichkeit von Pembrolizumab versus Chemotherapie (Grad ≥ 3 treatment-related AEs: 22% vs 66%)
- CAVE: unter Pembrolizumab mehr Therapieversagen als unter Chemotherapie (PD 29,4 % vs. 12,3%) \rightarrow kurzfristiges Restaging nach 8 – 10 Wochen empfohlen
- Pembrolizumab auch in der Subgruppe mit BRAF-mutierten Tumoren wirksam
- Update ASCO 2023: ²⁾
- 5-Jahres-OS: 54,8 % (Pem) vs. 44,2%; Medianes OS 77,5% vs. 36,7%
- 5-Jahres-PFS: 34% vs. 7,6%
- Median DoR (Duration of Response): 75,4 vs 10.6 Mo

1) Andre et al., ASCO 2020, Abstract LBA 4

2) K-K. Shiu et al., ESMO 2023, LBA 32

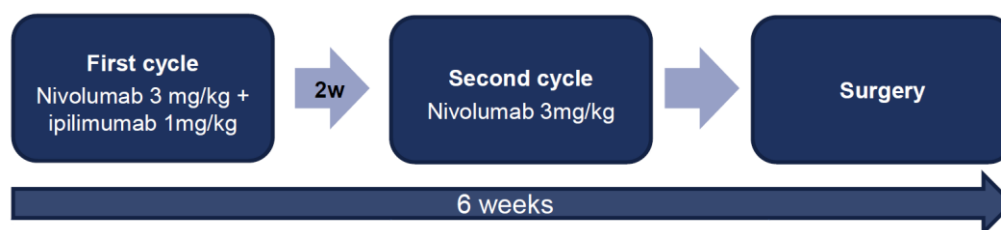
4.3.2 Nivolumab – Checkmate 142-Studie: ¹⁾

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde 2021 von der EMA für die Secondline-Therapie von Patienten mit metastasiertem CRC und nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H oder dMMR) zugelassen.
- Die Zulassung basiert auf Daten der Checkmate 142-Studie.
- **Checkmate 142-Studie:**
 - Phase-II-Studie bei Patienten mit MSI-H metastasiertem CRC
 - Mehrere Kohorten:
 - ≥ 1 Vortherapie: Nivo3 Q2W: ORR 31 %, DCR (disease control rate) 69%
 - ≥ 1 Vortherapie: Nivo3 + Ipi1 Q3W (4 Zyklen, dann Nivo3 Q2W bis Progress): ORR 58%, OS und PFS noch nicht erreicht
 - Erstlinie: Nivo3 Q2W + Ipi1 Q6W bis Progress: ORR 60%, DCR 84%, OS und PFS noch nicht erreicht
 - Update ASCO 2023 für Kohorte mit Erstlinientherapie (Nivo3 Q2W + Ipi1 Q6W) ¹⁾:
 - Anstieg ORR auf 71%
 - Disease control rate 84%
 - 5-Jahres-PFS-Rate 55%, 5-Jahres-OS-Rate 67%
 - Medianes PFS und OS noch nicht erreicht

4.4 Immuntherapie beim frühen Colonkarzinom:

4.4.1 NICHE-2 Studie: ²⁾

- Investigator-initiated, nicht-randomisierte Multicenter-Studie mit 112 Patienten mit unbehandeltem MSI-h/dMMR Colonkarzinom im klinischen Stadium II oder III
- 74% der Patienten waren im klinischen Stadium III – high risk (T4 oder N2)
- Studiendesign:



- Ergebnisse:
 - Major pathologic response (Rest-Tumor ≤ 10%) bei 95% der Patienten
 - ypCR-Rate bei 67% (höhere pCR-Rate bei Lynch-Pat. versus sporadische dMMR-Tumore)
 - bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13.1 Mo (1,4 – 57,4) bisher kein Rezidiv

Vorgehen im Tumorzentrum:

- Eine neoadjuvante Immuntherapie bei dMMR/MSI-h lokalisiertem Colonkarzinom ist dzt. (noch) keine Standardtherapie, kann aber optional nach Tumorboard-Beschluss erwogen werden, insbes. bei High-Risk-Tumoren (cT4 oder cN2).
- Operation obligat auch bei cCR! (auch bei ypT0-Patienten waren einige ypN+)

1) Heinz-Josef Lenz et al., ASCO 2023, Abstr. 3550

2) M. Chalabi et al., ESMO 2022, LBA 7

4.5 KRAS-G12C-Mutation:

4.5.1 Bedeutung KRAS-G12C-Mutation beim metastasierten CRC:

- Häufigkeit: 6-17% der KRASmut-CRC (3-8% aller CRC)
- Scheint beim metastasierten CRC ein schlechter prognostischer Faktor zu sein.
- Seltener Peritonealkarzinose, häufiger Lungenmetastasen.
- Kein prognostischer Einfluss bei nicht metastasiertem CRC.

4.5.2 Adagrasib – Krystal-1-Studie (Update ESMO 2022): ¹⁾

- Phase 1/2-Multi-Kohorten-Studie zur Wirksamkeit von Adagrasib +/- Cetuximab bei Pat. mit KRAS-G12C-mutierten fortgeschrittenen soliden Tumoren nach Standard-Therapie
- Adagrasib ist ein KRAS G12C-Inhibitor, der irreversibel und selektiv an KRAS G12C bindet
- CRC-Kohorte: 78 Pat. mit durchschnittlich 3 Vortherapien
- Vorläufige Daten zu Monotherapie und Cetuximab-Kombi:
 - Adagrasib-Monotherapie:
 - Response rate: 19%
 - DCR: 86%
 - Medianes PFS: 5,6 Mo
 - Medianes OS: 19,8 Mo
 - Adagrasib in Kombination mit Cetuximab:
 - Response rate: 46%
 - DCR: 100%
 - Medianes PFS: 6,9 Mo
 - Medianes OS: 13,5 Mo

4.5.3 Sotorasib + Panitumumab – Codebreak-300-Studie (ESMO 2023): ²⁾

- Phase 3-Studie zur Wirksamkeit von Sotorasib in Kombination mit Panitumumab versus Standard of Care (Investigators choice: TAS-102 oder Regorafenib) bei Pat. mit KRAS-G12C-mutierten, Chemo-refraktären mCRC (Vortherapie mit FP, Irinotecan und Oxaliplatin)
- Es wurden 2 verschiedene Sotorasib-Dosierungen getestet (960 mg/d und 240 mg/d).
- Vorläufige Daten:
 - Medianes PFS: 5,6 Mo (Soto960+Pan) vs. 3,9 Mo (Soto240 + Pan) vs. 2,2 Mo (SOC)
 - ORR: 26,4 % vs. 5,7% vs. 0%
 - DCR: 71,7% vs. 67,9% vs. 46,3%
 - OS-Daten noch ausständig

Vorgehen im Tumorzentrum:

- Eine Therapie mit KRAS-G12C-Inhibitoren (+/- EGFR-AK) stellt dzt. noch kein Standardtherapie beim KRAS-G12-mutierten metastasierten CRC dar.
- Ein Einsatz dieser Therapie kann nach Ausschöpfung aller zugelassenen Therapie-Optionen erwogen werden.

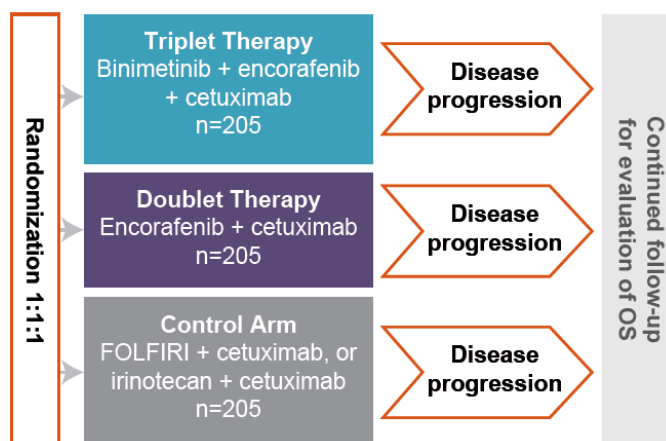
10) S. Klempner et al., ESMO 2022, LBA 24

11) F. Pietrantonio et al., ESMO 2023, LBA 10

4.6 BRAF-Inhibitoren beim BRAF-mutierten, metastasierten CRC

4.6.1 BEACON-Studie¹⁾:

- Dreiarmige, randomisierte Phase III-Studie bei Patienten BRAF-V600-mutiertem mCRC
- Progress nach 1-2 Therapielinien im metastasierten Setting
- Evaluierung einer Triplett-Kombination mit:
 - Encorafenib (BRAF-Inhibitor)
 - Binimetinib (MEK-Inhibitor)
 - Cetuximab



- Ergebnis (ESMO 2019):
 - Deutlicher Benefit bei OS und PFS von Triplet und Doublet versus Kontrollarm:
 - Medianes OS (Triplet vs. Control): 9,0 vs. 5,4 Mo (HR 0,53); $p < 0,0001$
 - Medianes OS (Doublet vs. Control): 8,4 vs. 5,4 Mo (HR 0,60); $p < 0,0001$
 - Medianes PFS (Doublet vs. Control): 4,3 vs. 1,5 Mo (HR 0,38); $p < 0,0001$
 - Medianes PFS (Doublet vs. Control): 4,2 vs. 1,5 Mo (HR 0,40); $p < 0,0001$
- Update ASCO 2020²⁾:

Outcome	Triplet Regimen (n = 224)	Doublet Regimen (n = 220)	Control (n = 221)
Median OS (mos)	9.26	9.30	5.88
▪ Events (%)	137 (61.2)	128 (58.2)	157 (71.0)
ORR, %	27	20	2
▪ 95% CI	(21 to 33)	(15 to 25)	(< 1 to 5)
▪ P value vs Control	< .0001	< .0001	

- ORR höher bei Triplet vs. Doublet
- **kein OS-Unterschied** zwischen Triplet und Doublet
- kein QoL-Unterschied zwischen Triplet und Doublet
- Am 30.04.2020 EMA-Zulassung für Encorafenib: „in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy“

1) Van Cutsem et al, J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1460-1469

2) Scott Kopetz, 2020 ASCO Virtual Scientific Program; Abstract: 4001

4.7 Lokalisation des Primärtumors beim metastasierten CRC

Ist die Seitenlokalisation prädiktiv für das Ansprechen auf eine Anti-EGFR-Therapie?

Eine retrospektive Subgruppenanalyse der FIRE-3-Studie hat gezeigt, dass der Überlebensvorteil im Cetuximab-Arm ausschließlich durch den Vorteil bei den linksseitigen Tumoren zustande kam. Bei den rechtsseitigen Tumoren war Bevacizumab überlegen (allerdings ohne statistische Signifikanz aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen).

Beim ASCO Annual Meeting 2016 wurden Daten einer retrospektiven Subgruppenanalyse der Phase III-Studie CALGB 80405 präsentiert. Auch hierbei zeigte sich ein Überlebensvorteil im Cetuximab-Arm bei linksseitigen Tumoren und ein Vorteil für Bevacizumab bei den rechtsseitigen Tumoren (siehe Tabelle).

Ebenso schnitt bei den Studien mit Panitumumab (PEAK, PRIME) die Anti-EGFR-Therapie bei den rechtsseitigen Tumoren schlecht ab.

Es fehlen zwar bisher prospektive Studien und die Anzahl der retrospektiv ausgewerteten Patienten mit KRAS-Wildtyp und rechtsseitigem Primärtumor ist klein, aber die Ergebnisse sind bei allen Studien ähnlich.

CALGB 80405 KRAS-WT		
Medianes OS (Monate)	Rechts	Links
Cetuximab	16,7	36,0
Bevacizumab	24,2	31,4

4.8 HER2-Amplifikation beim metastasierten CRC

- Eine Her2-Amplifikation wird bei ca. 5% der RAS-WT metastasierten CRC gefunden (Heracles-Studie).
- Bei Quadruple-negativen Tumoren (KRAS-, NRAS-, BRAF- und PIK3CA-Wildtyp) weisen aber ca. 1/3 eine Her2-Amplifikation auf (Bertotti, Cancer Discovery, 2011)
- Diese Tumoren weisen ein signifikant schlechteres PFS und OS auf und dürften mit einer Resistenz gegen eine Anti-EGFR-Therapie assoziiert sein (Satori-Bianchi et al., The Oncologist, Oct. 2019).
- **HERACLES-Studie ¹⁾:**
 - Italienische Phase II-Studie zur Wirksamkeit von Trastuzumab + Lapatinib mit bei 33 schwer vorbehandelten Patienten mit Her2-pos. metastasiertem CRC
 - ORR 31%, Disease control rate 61 %
- **MyPathway-Studie ²⁾:**
 - Phase IIa-multiple-basket-Studie, davon 57 therapierefraktäre Patienten mit mCRC mit Her2-Amplifikation, diese Patienten erhielten Trastuzumab + Pertuzumab
 - ORR 32%
- **DESTINY-CRC01-Studie (Final results, ASCO 2021) ³⁾:**
 - Phase II-Studie mit 78 Patienten mit Her2-pos., RAS-Wildtyp unresektablem oder metastasiertem CRC nach mindestens 2 Vortherapien.
 - Die Patienten erhielten T-DXd (Trastuzumab-Deruxtecan) 6.4 mg/kg q3w.
 - 3 Kohorten: A: HER2 IHC 3+ oder IHC 2+/ISH+; B: IHC 2+/ISH-; C: IHC 1+
 - Kohorte A: ORR 45.3%, DCR 83.0%, medianes PFS 6.9 Mo, medianes OS 15,5 Mo
 - Kein Ansprechen in Kohorte B oder C

1) S. Siena et al., Annals of Oncology 27 (Supplement 4), 2016

2) T.Yoshino et al., ASCO 2021, Abstract 3505

3) Siena et al., ASCO 2020, Abstract 4000

- **Mountaineer-Studie (ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2022) ¹⁾:**
 - Phase II-Studie mit 117 Patienten mit Her2-pos., RAS-Wildtyp metastasiertem CRC nach Progress auf Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan und anti-VEGF-AK.
 - 3 Kohorten: A + B: Tucatinib + Trastuzumab, C: Tucatinib mono
 - Kohorten A + B: ORR 38,1%, DCR 71,4%, medianes PFS 8,2 Mo, medianes OS 24,1 Mo
 - Kohorte C: ORR 3,3% nach 12 Wo

4.9 Protonenpumpenhemmer und Capecitabin

- Bei mehreren retrospektiven Analysen konnte ein negativer Effekt von Protonenpumpen-Inhibitoren auf die Capecitabin-Wirksamkeit nachgewiesen werden:
 - Wong et al; ASCO 2018
 - Chu et al; JAMA Oncology June 2017 Volume 3, Number 6
 - Sun et al; Clin Colorectal Cancer. 2016 Sep;15(3):257-63
- PPI's dürften die Antitumoreffektivität von Capecitabin senken (möglicherweise wird Capecitabin bei Einnahme von PPI's schlechter resorbiert).

Daten von Wong et al. (ASCO 2018)

- Retrospektive Analyse von 389 Stadium II-III CRC-Patienten welche adjuvant XELOX oder FOLFOX erhielten.
- 3-Jahres RFS (Rezidiv-freies Überleben) war signifikant niedriger bei XELOX-behandelten PPI-Patienten als bei non-PPI Patienten (69.5 vs. 82.6%, P= 0.029).
- XELOX-behandelte PPI-Patienten hatten bei dieser Analyse eine 2x so hohe Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall oder Tod als XELOX-non-PPI-Patienten (HR 2.03, P= 0.033).

4.10 Alternative Dosierung Regorafenib beim 1. Zyklus

Regorafenib Dose Optimization Study (ReDOS)

- Randomisierte Phase II-Studie
- Vergleich einer Dosis-Eskalation von Regorafenib beim 1. Zyklus (Arm A, Start low dose) versus Standard-Dosierung (Arm B)
- Dosis-Schema:

WEEK of C1		DOSE
1	Starting dose C1	80 mg
2	□	120 mg
3	End dose C1	160 mg
4		off
WEEK of C2+		DOSE
1		Dose from C1

- Primärer Endpunkt war die Anzahl der Patienten, welche den 3. Zyklus begannen
- Im Arm A begannen 43% der Patienten den 3. Zyklus, im Arm B nur 24% (P=0,281)
- Verbesserung des OS im Arm A (9,0 Mo) versus Arm B (5,9 Mo); allerdings nicht signifikant (P= 0,094)
- Kein signifikanter Unterschied beim PFS

4) Strickler et al., Annals of Oncology 33 (Supplement 4), June 01, 2022

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

5.1 Nachsorge Colonkarzinom

Colonkarzinom UICC-Stadium I																
Untersuchung	Monate															
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung				x										x		
Coloskopie				x										x*		

Anmerkungen:

*: bei unauffälligem Befund nächste Coloskopie nach 5 Jahren

Colonkarzinom UICC-Stadium II und III																
Untersuchung	Monate															
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x	x
CT Abdomen/Thorax (wenn Pat. fit für ev. OP)				x				x				x		x		x
Coloskopie (bei hereditärem CRC alle 2 J.)		(x)*		x										x**		

Anmerkungen:

*: wenn keine vollständige Coloskopie präoperativ erfolgt ist

** : bei unauffälligem Befund nächste Coloskopie nach 5 Jahren

Colonkarzinom UICC-Stadium Stadium IV kurativ (NED)																
Untersuchung	Monate															
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CT Abdomen/Thorax (wenn Pat. fit für ev. OP)		x		x		x		x		x		x		x		x
Coloskopie		(x)*		x										x**		

Anmerkungen:

*: wenn keine vollständige Coloskopie präoperativ erfolgt ist

** : bei unauffälligem Befund nächste Coloskopie nach 5 Jahren

Nach 5 Jahren: Darmkrebsvorsorge entsprechend den Empfehlungen der ÖGGH*

*) http://www.oeggh.at/zertifikat/pdf/2017/Leitlinie_OEGGH_Version_1_8.pdf

5.2 Nachsorge Rektumkarzinom

Rektumkarzinom UICC-Stadium I																
Untersuchung	Monate															
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung				x										x		
Coloskopie				x										x*		
Digitale rektale Unters. und Sigmoidoskopie wenn nur lokale Excision durchgeführt wurde		x		x		x		x		x		x		x		x

Anmerkungen:

*: bei unauffälligem Befund nächste Coloskopie nach 5 Jahren

Rektumkarzinom UICC-Stadium II und III																
Untersuchung	Monate															
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x	x
CT Abd./Thorax/Becken (wenn Pat. fit für ev. OP)				x				x				x		x		x
Coloskopie (bei hereditärem CRC alle 2 J.)		(x)*		x										x**		

Anmerkungen:

*: wenn keine vollständige Coloskopie präoperativ erfolgt ist

** : bei unauffälligem Befund nächste Coloskopie nach 5 Jahren

Rektumkarzinom UICC-Stadium III high risk (z.B. CRM+) und Stadium IV kurativ (NED)																
Untersuchung	Monate															
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CT Abd./Thorax/Becken (wenn Pat. fit für ev. OP)		x		x		x		x		x		x		x		x
Coloskopie		(x)*		x										x**		

Anmerkungen:

*: wenn keine vollständige Coloskopie präoperativ erfolgt ist

** : bei unauffälligem Befund nächste Coloskopie nach 5 Jahren

Rektumkarzinom Watch & Wait																
Untersuchung	Monate															
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Digitale rekt. Unters., Rektoskopie, MRT Becken	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x	x
CT Abdomen/Thorax		x		x		x		x				x		x		x
Coloskopie		(x)*		x										x**		
Endosonographie	zu jedem Zeitpunkt optional bei unklaren/inkonklusiven Befunden															

Anmerkungen:

*: wenn keine vollständige Coloskopie präoperativ erfolgt ist

** : bei unauffälligem Befund nächste Coloskopie nach 5 Jahren

Nach 5 Jahren: Darmkrebsvorsorge entsprechend den Empfehlungen der ÖGGH*

http://www.oeggh.at/zertifikat/pdf/2017/Leitlinie_OEGGH_Version_1_8.pdf

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37 Akte "Darmkrebs"

Qualitätsparameter gemäß OnkoZert „Darmkrebszentrum“, ebenfalls celsius37

7 Literatur/Quellenangaben

Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with localised colon cancer. *Annals of Oncology*, Volume 32, Issue 12
<https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/localised-colon-cancer/paga-for-localised-colon-cancer-2021>

Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (Oktober 2022)
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/metastatic-colorectal-cancer>

Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer (Mai 2023)
<https://www.esmo.org/guidelines/paga/pan-asian-adapted-esmo-clinical-practice-guidelines-metastatic-colorectal-cancer>

Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline (November 2023)
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)04335-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)04335-1/fulltext)

ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline
<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-colorectal-cancer-living-guideline>

Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_4, 1 July 2017, Pages iv22–iv40
<http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Rectal-Cancer>

Hereditary Gastrointestinal Cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Version 2019. *Annals of Oncology* 0: 1–14, 2019
<https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hereditary-Gastrointestinal-Cancers>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Colon Cancer, Version 4.2023 - November 16, 2023
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer, Version 6.2023 - November 16, 2023
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf

Treatment of Patients With Early-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline (02/2019)
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JGO.18.00214>

Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.02538>

Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline – Oktober 2022
<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01690>

Onkopedia-Leitlinie Kolonkarzinom, Jänner 2024
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html>

Onkopedia-Leitlinie Rektumkarzinom, August 2022
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@view/html/index.html>

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 2.1. – Jänner 2019

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf

AJCC Cancer Staging Manual 8th edition 2017

<https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>

Konsentierte Stellungnahme der AIO, ACO und ARO zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom

<https://aio-portal.de/index.php/stellungnahmen.html>

International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. Nat. Rev. Clinical Oncology, Volume 18, Dec 2021

<https://www.nature.com/articles/s41571-021-00538-5>

Konsentierte Stellungnahme der AIO, ACO und ARO zum „watch and wait“-Konzept mit intendiertem Organerhalt bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels

<https://aio-portal.de/index.php/stellungnahmen.html>

Stellungnahme der AIO-KRK-Leitgruppe zur neoadjuvanten Therapie des MSIhdMMR Rektumkarzinom

<https://aio-portal.de/index.php/stellungnahmen.html>

Stellungnahme der AIO, ACO und ARO zur PROSPECT-Studie

<https://aio-portal.de/index.php/stellungnahmen.html>

GÖG-Qualitäts-Standard Vorsorgekoloskopie

<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Gesundheitssystem-und-Qualitaetsversicherung/Qualitaetsstandards/Qualitaetsstandard-Vorsorgekoloskopie.html>

Multimodal Treatment of Rectal Cancer. Deutsches Ärzteblatt, Int 2022; 119: 570–80

<https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/226506/Multimodal-treatment-of-rectal-cancer>

Anhang: Chemotherapieprotokolle**CRC: 5-FU/Leukovorin (De Gramont vereinfacht) (46 Stunden) d1,15; q4w**

Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Tag 1,15 Dauerinfusion über 46 Stunden
Wiederholung Tag 29

CRC: 5-FU/Leukovorin (De Gramont vereinfacht) (46 Stunden) d1,15, Bevacizumab (5) d1,15; q4w

Bevacizumab 5 mg/kg i.v., Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Tag 1,15 Dauerinfusion über 46 Stunden
Wiederholung Tag 29

CRC: 5-FU/Leukovorin (46 Stunden) d1,15, Panitumumab (6) d1,15; q4w (Erhaltung RAS WT)

Panitumumab 6mg/kg i.v. Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Tag 1,15 Dauerinfusion über 46 Stunden
Wiederholung Tag 29

CRC: Capecitabine (2500) d1-14; q3w

Capecitabin 1250 mg/m² p.o. 2 x täglich, Tage 1-14
Wiederholung Tag 22

CRC: Capecitabine (2500) d1-14, Bevacizumab (7,5) d1; q3w

Bevacizumab 7.5 mg/kg i.v., Tag 1
Capecitabin 1000 (- 1250) mg/m² p.o. 2 x täglich, Tage 1-14
Wiederholung Tag 22

CRC: CAPOX; q3w

Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1
Capecitabin 1000 mg/m² p.o. 2 x täglich, Tage 1-14
Wiederholung Tag 22

CRC: CAPOX + Bevacizumab (7,5) d1; q3w

Bevacizumab 7.5 mg/kg i.v., Tag 1
Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1
Capecitabin 1000 mg/m² p.o. 2 x täglich, Tage 1-14
Wiederholung Tag 22

CRC: FOLFOX 4 (22 Stunden) d1-2, 15-16; q4w

Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 200 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1+2, 15+16
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1+2, 15+16
5-FU 600 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 22 Stunden, Tag 1+2, 15+16
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFOX 4 (22 Stunden) d1-2, 15-16, Bevacizumab (5) d1,15; q4w

Bevacizumab 5mg/kg i.v. über 90 min (Zyklus 1) d1,15
Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 200 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1+2, 15+16
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1+2, 15+16
5-FU 600 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 22 Stunden, Tag 1+2, 15+16
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFOX 4 (22 Stunden) d1-2, 15-16, Cetuximab (500) d1,15; q4w

Cetuximab 500mg/m² Tag 1,15
Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 200 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1+2, 15+16
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1+2, 15+16
5-FU 600 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 22 Stunden, Tag 1+2, 15+16
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFOX 4 (22 Stunden) d1-2, 15-16, Panitumumab (6) d1,15; q4w (RAS WT)

Panitumumab 6 mg/kg i.v. über 60 Minuten, Tag 1,15
Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 200 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1+2, 15+16
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1+2, 15+16
5-FU 600 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 22 Stunden, Tag 1+2, 15+16
Wiederholung Tag 29

CRC: mFOLFOX 6 (46 Stunden) d1,15; q4w

Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: mFOLFOX 6 (46 Stunden) d1,15, Bevacizumab (5) d1,15; q4w

Bevacizumab 5 mg/kg i.v., Tag 1,15
Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: mFOLFOX 6 (46 Stunden) d1,15, Cetuximab (500) d1,15; q4w

Cetuximab 500mg/m² Tag 1,15
Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: mFOLFOX 6 (46 Stunden) d1,15, Panitumumab (6) d1,15; q4w

Panitumumab 6 mg/kg i.v. über 60 Minuten, Tag 1,15
Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFIRI (46 Stunden) d1,15; q4w

Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFIRI (46 Stunden) + Bevacizumab (5) d1,15; q4w

Bevacizumab 5 mg/kg i.v., Tag 1,15
Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFIRI (46 Stunden) + Cetuximab (500) d1,15; q4w (RAS WT)

Cetuximab 500mg/m² i.v. Tag 1,15
Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

(Oder Cetuximab 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden erste Infusion, dann 250 mg/m² i.v. über 60 Minuten wöchentlich)

CRC: FOLFIRI (46 Stunden) + Aflibercept (4); d1,15; q4w

Aflibercept 4 mg/kg i.v. über 1 Stunde, Tag 1,15
Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFIRI (46 Stunden) + Panitumumab (6) d1,15; q4w (RAS WT)

Panitumumab 6 mg/kg i.v. über 60 Minuten, Tag 1,15
Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFIRI (46 Stunden) + Ramucirumab (8) d1,15; q4w

Ramucirumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde, Tag 1,15
Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15
Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 400 mg/m² i.v. Kurzinfusion, Tag 1,15
5-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFOXIRI (46 Stunden) d1,15; q4w

Irinotecan 165 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15
Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 200 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 3200 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: FOLFOXIRI (46 Stunden) d1,15, Bevacizumab (5) d1,15; q4w

Bevacizumab 5 mg/kg i.v., Tag 1,15
Irinotecan 165 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15
Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
Leucovorin 200 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15
5-FU 3200 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15
Wiederholung Tag 29

CRC: Panitumumab (6) d1; q2w

Panitumumab 6 mg/kg i.v. über 60 Minuten
Wiederholung Tag 15

CRC: Irinotecan Monotherapie:

Irinotecan 300-350 mg/m² i.v. alle 3 Wochen
oder Irinotecan 180 mg/m² i.v. alle 2 Wochen

CRC: Irinotecan (180) d1; q2w**CRC: Irinotecan (180) d1, Bevacizumab (5) d1; q2w**

Bevacizumab 5 mg/kg i.v., Tag 1
Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1
Wiederholung Tag 15

CRC: Irinotecan (180) d1, Cetuximab (500) d1; q2w (RAS WT)

Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1 +
Cetuximab 500 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1
Wiederholung Tag 15
oder
Cetuximab 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden erste Infusion, dann 250 mg/m² i.v.
über 60 Minuten wöchentlich

CRC: Bevacizumab (7,5) d1;q3w

Bevacizumab 7,6 mg/kg i.v., Tag 1
Wiederholung Tag 2

CRC: Regorafenib

Regorafenib 160 mg p.o. 1 x täglich, Tage 1-21

Wiederholung Tag 29

Alternative Regorafenib-Dosierung bei 1. Zyklus (ReDOS-Studie):

Woche 1: 80mg; Woche 2: 120mg; Woche 3: 160mg

CRC: Trifluridin/TipiracilTrifluridin/Tipiracil 35 mg/m² p.o. 2 x täglich, Tage 1-5 und 8-12 (maximale Einzeldosis 80mg)

Wiederholung Tag 29

CRC: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab

Bevacizumab 5 mg/kg i.v., Tag 1,15

Trifluridin/Tipiracil 35 mg/m² p.o. 2 x täglich, Tage 1-5 und 8-12 (maximale Einzeldosis 80mg)

Wiederholung Tag 29

CRC: Fruquintinib

Fruquintinib 5 mg p.o. 1 x täglich, Tage 1-21

Wiederholung Tag 29

CRC: Pembrolizumab (200) d1; q3w (MSI-H)

Pembrolizumab 200 mg i.v., Tag 1

Wiederholung Tag 22

CRC: Pembrolizumab (400) d1; q6w (MSI-H)

Pembrolizumab 400 mg i.v., Tag 1

Wiederholung Tag 43

CRC: Cetuximab (250) d1; q1w + Encorafenib (BRAF mut)

Encorafenib 300mg p.o. 1 x täglich

Cetuximab 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden erste Infusion, dann 250 mg/m² i.v.

über 60 Minuten wöchentlich

CRC: Ipilimumab (1) d1, Nivolumab (3) d1; q3w (MSI-H, 2nd Line)

Nivolumab 3mg/kg + Ipilimumab 1mg/kg, Tag 1

Wiederholung Tag 22

dann

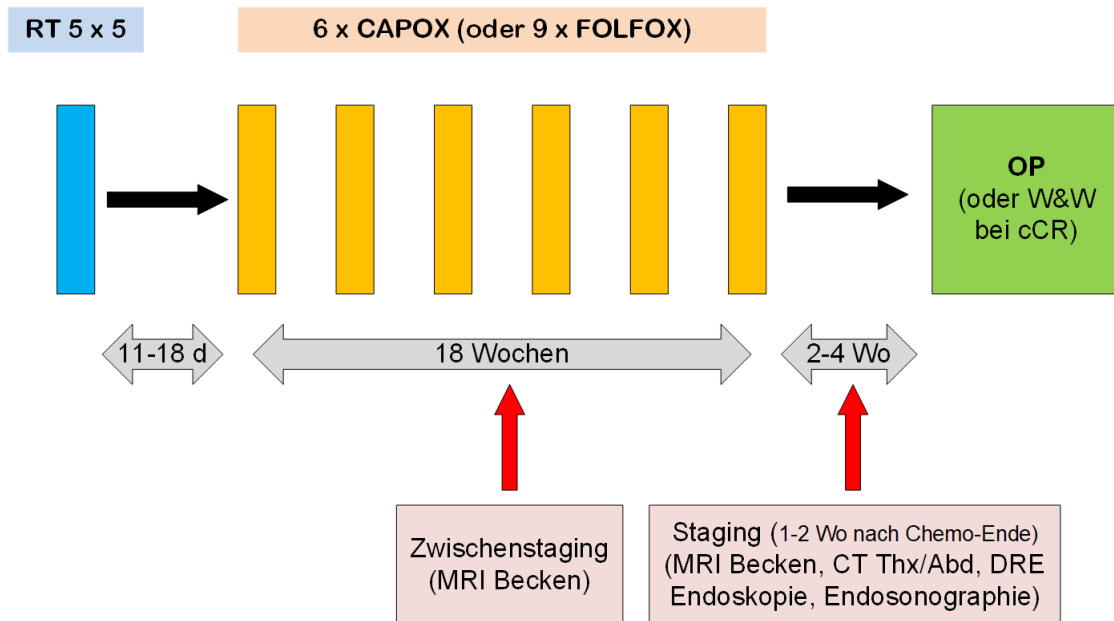
Nivolumab 240mg absolut alle 2 Wochen

} x 4

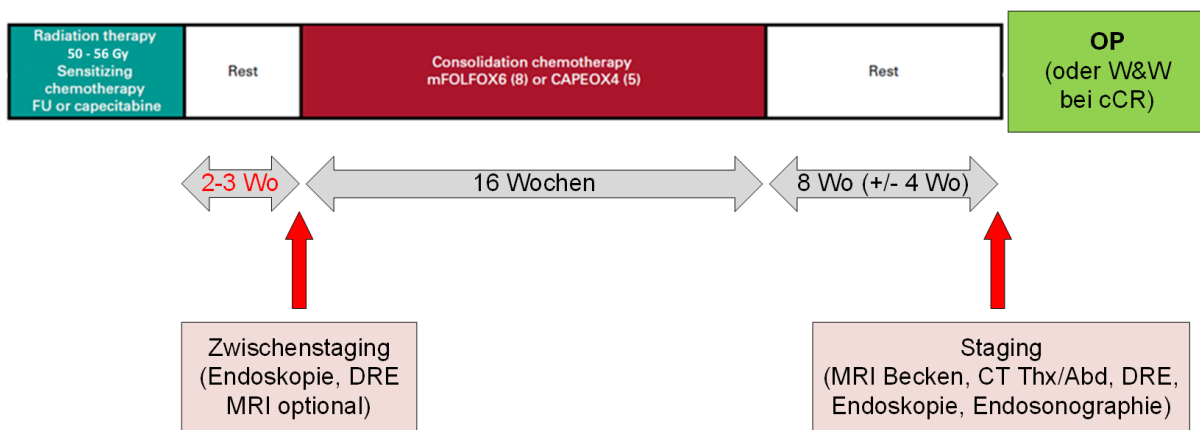
CRC: mFOLFIRINOX (46 Stunden) d1; q2w (TNT nach Prodigie 23-Schema)Irinotecan 180 mg/m² i.v. über 60-90 Minuten, Tag 1,15Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,15Leucovorin 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden, Tag 1,155-FU 2400 mg/m² i.v. Dauerinfusion über 46 Stunden Tag 1,15

Wiederholung Tag 15

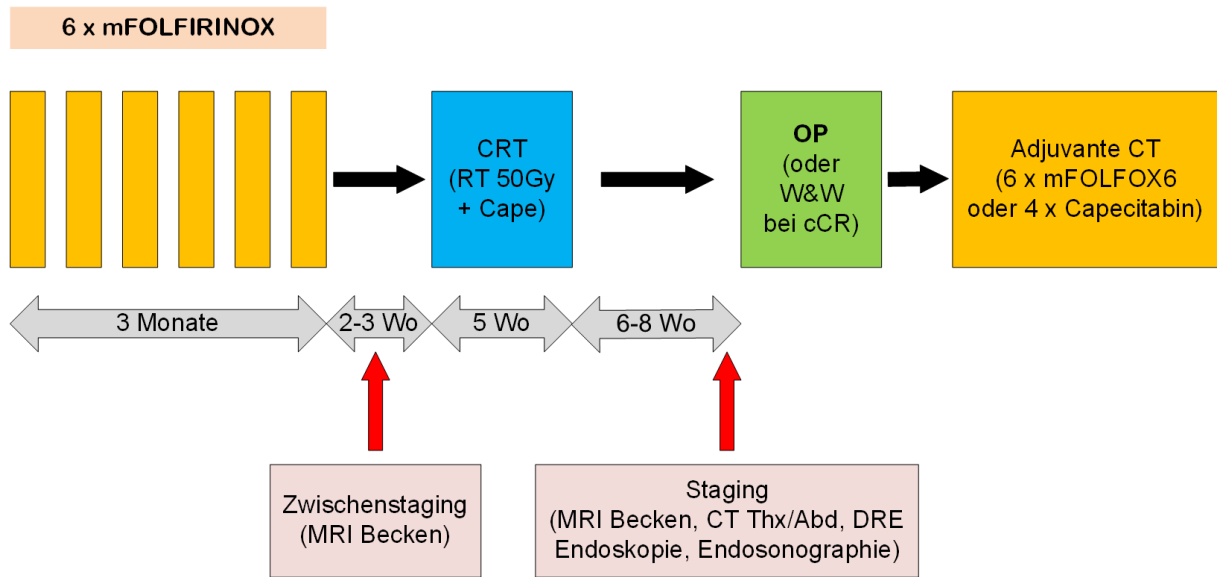
Totale neoadjuvante Therapie (RAPIDO-Schema)



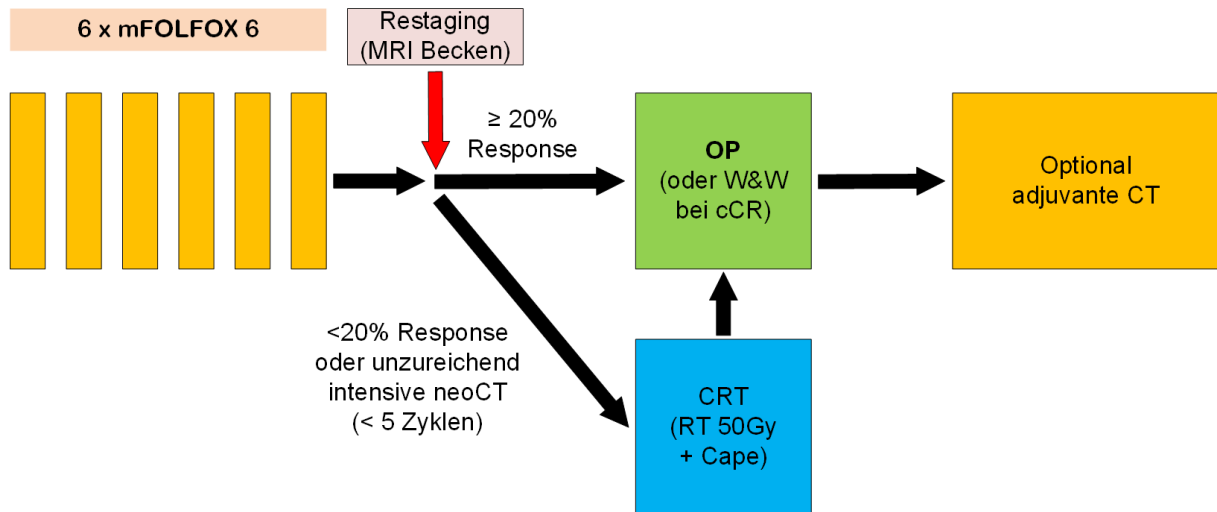
Totale neoadjuvante Therapie (OPRA-Schema)



Totale neoadjuvante Therapie (PRODIGE 23-Schema)



Neoadjuvante Chemotherapie beim Rektum-Ca (PROSPECT-Schema)



Anhang: Studienblatt

CIRCULATE-Studie – AIO-KRK-0217 (OKL Linz, Klinikum Wels-G.)

- Evaluierung der adjuvanten Therapie beim Dickdarmkrebs im Stadium II nach ctDNA-Bestimmung.
- Vergleich des krankheitsfreien Überlebens mit vs. ohne adjuvante Chemotherapie bei Patienten, die nach der Resektion des Primärtumors positiv für zirkulierende Tumor-DNA (ctDNApos) sind.
- Reseziertes Kolonkarzinom im Stadium II oder reseziertes Rektumkarzinom im Stadium II, wenn keine Indikation zur Bestrahlung besteht.
- **Keine** Patienten mit klinischer Hochrisikosituation, wenn diese als sichere Indikation für eine adjuvante Chemotherapie betrachtet wird.
- Screening spätestens 5 Wochen postoperativ.
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04089631>
- Kontakt OKL: Holger.Rumpold@ordensklinikum.at oder Tel.: 0732-7677-4319
- Kontakt Wels-G.: Sonja.Heibl@klinikum-wegr.at

MOUNTAINEER-03-Studie (Klinikum Wels-G.)

- Phase 3 study of Tucatinib with Trastuzumab and mFOLFOX6 versus standard of care treatment in First-line HER2+ metastatic colorectal cancer.
- <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05253651>
- Kontakt Wels-G.: Sonja.Heibl@klinikum-wegr.at

TAK-676-1002-Studie (Klinikum Wels-G.)

- Study of Dazostinag as single agent and Dazostinag in combination with Pembrolizumab in adults with advanced or metastatic solid tumors.
- Part 3A (Expansion Phase in CRC): Dazostinag + Pembrolizumab in MSI-H/dMMR CRC
- Part 3B (Expansion Phase in CRC): Dazostinag + Pembrolizumab in MSS/pMMR
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04420884>
- Kontakt Wels-G.: Fr. OÄ Dr. Beate Mayrbäurl

ABCSG C08 - Exercise II-Studie

- Randomized trial of endurance exercise following adjuvant chemotherapy in colorectal cancer
- <https://www.abcs.org/en/abcs-g-studien/studies-open-for-enrollment/abcs-g-c08-exercise/abcs-g-c08-exercise-details/>
- Teilnehmende Kliniken: Klinikum Wels-Grieskirchen, OKL BHS Linz, Klinikum Steyr, KUK Linz, KH BHS Ried, KH Braunau

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
