

Archiviert, nicht die  
aktuelle Version der Leitlinie



# Rektumkarzinom

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	5
2.2 Epidemiologie .....	5
2.3 Pathogenese .....	8
2.4 Risikofaktoren .....	8
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>9</b>
3.1 Vorbeugung .....	9
3.2 Früherkennung .....	10
3.2.1 Bevölkerung (Screening) .....	10
3.2.2 Risikogruppen .....	11
3.2.2.1 Verwandte von Pat. mit kolorektalem Karzinom .....	11
3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome .....	11
3.2.2.3 Colitis ulcerosa .....	11
3.2.2.4 Morbus Crohn .....	11
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>11</b>
4.1 Symptome .....	11
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>12</b>
5.2 Diagnostik .....	12
5.2.1 Erstdiagnose und empfohlene Diagnostik .....	12
5.3 Klassifikation .....	13
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität .....	14
<b>6 Therapie</b> .....	<b>14</b>
6.1 Therapiestruktur .....	14
6.1.1 Stadium I .....	14
6.1.1.1 T1 (niedriges Rezidivrisiko) .....	14
6.1.1.2 T1 (höheres Rezidivrisiko) - T4 .....	15
6.1.2 Stadien II und III .....	15
6.1.2.1 Operation - Stadien II und III .....	15
6.1.2.2 Strahlentherapie - Stadien II und III .....	16
6.1.2.3 Strahlenchemotherapie und „Totale neoadjuvante Therapie“ - Stadien II und III .....	16
6.1.2.4 Adjuvante (postoperative) Chemotherapie nach konventioneller RChT - Stadien II und III .....	18
6.1.2.5 Nicht-operatives Management nach klinischer Komplettremission .....	18
6.1.4 Stadium IV .....	19
6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen .....	21

6.1.4.1.1	Resektabilität.....	21
6.1.4.1.2	Resektion von Lebermetastasen.....	21
6.1.4.1.3	Resektion von Lungenmetastasen.....	22
6.1.4.1.4	Perioperative medikamentöse Tumorthherapie primär resektabler Metastasen ..	22
6.1.4.2	Konversionstherapie potentiell resektabler Metastasen .....	23
6.1.4.3	Therapie primär nicht resektabler Metastasen .....	23
6.1.4.3.1	Induktionstherapie.....	24
6.1.4.3.1.1	RAS Wildtyp (RASwt).....	25
6.1.4.3.1.2	RAS Mutationen .....	25
6.1.4.3.1.3	MSI high/dMMR .....	25
6.1.4.3.2	Erhaltungstherapie .....	26
6.1.4.3.3	Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie .....	26
6.1.4.3.4	Lokale Therapie bei Oligometastasierung.....	28
6.1.4.3.5	Peritonealkarzinose.....	28
6.2	Therapiemodalitäten.....	28
6.2.1	Operation.....	28
6.2.1.1	Primärtumor.....	28
6.2.1.2	Operativer Zugang .....	29
6.2.1.3	Besondere Situationen.....	29
6.2.2	Strahlentherapie .....	29
6.2.3	Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen .....	30
6.2.3.1	Aflibercept .....	30
6.2.3.2	Bevacizumab .....	30
6.2.3.3	Capecitabin.....	30
6.2.3.4	Cetuximab .....	30
6.2.3.5	Encorafenib.....	31
6.2.3.6	5-Fluorouracil.....	31
6.2.3.7	Ipilimumab.....	31
6.2.3.8	Irinotecan.....	31
6.2.3.9	Nivolumab.....	32
6.2.3.10	Oxaliplatin .....	32
6.2.3.11	Panitumumab.....	32
6.2.3.12	Pembrolizumab .....	32
6.2.3.13	Ramucirumab .....	32
6.2.3.14	Regorafenib .....	33
6.2.3.15	S1 (Tegafur plus Gimeracil und Oteracil) .....	33
6.2.3.16	TAS-102 .....	33
<b>7</b>	<b>Rehabilitation.....</b>	<b>34</b>
<b>8</b>	<b>Nachsorge.....</b>	<b>34</b>

<b>9 Literatur .....</b>	<b>35</b>
<b>11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle .....</b>	<b>38</b>
<b>12 Studienergebnisse.....</b>	<b>38</b>
<b>13 Zulassungsstatus .....</b>	<b>38</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>38</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>39</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>41</b>

# Rektumkarzinom

**ICD-10:** C20

**Stand:** August 2022

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Ralf-Dieter Hofheinz, Dirk Arnold, Markus Borner, Gunnar Folprecht, B. Michael Ghadimi, Ullrich Graeven, Birgit Grünberger, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Volker Heinemann, Ron Pritzkeleit, Claus Rödel, Holger Rumpold, Josef Thaler, Tanja Trarbach, Bernhard Wörmann

In Kooperation mit der AIO

**Vorherige Autoren:** Thomas Meybier, Werner Scheithauer, Hans-Joachim Schmoll

## 1 Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70-75 Jahren. Personen mit genetischer oder erworbener Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

Für die Früherkennung stehen nicht-invasive Untersuchungsverfahren auf okkultes Blut im Stuhl als Trigger für die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung oder die direkte Durchführung einer flexiblen endoskopischen Untersuchung des Dickdarms zur Verfügung. Beide Verfahren senken die krebspezifische Mortalität, in Deutschland wird die Vorsorge-Koloskopie bevorzugt empfohlen.

Die Therapie von Patientinnen und Pat. (Pat.) mit Rektumkarzinom orientiert sich am Krankheitsstadium bei Erstdiagnose. Im Stadium I steht die Operation (ggf. als lokale Exzision) an erster Stelle. In den Stadien II und III wird für Tumoren im unteren und mittleren Drittel eine präoperative Strahlenchemo- oder Strahlentherapie empfohlen. Eine Totale neoadjuvante Therapie (TNT) kann bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren durchgeführt werden. Rektumkarzinome im oberen Drittel werden in der Regel primär reseziert. In klar definierten Ausnahmefällen kann auf eine neoadjuvante Bestrahlung im mittleren Drittel verzichtet werden. Eine klare Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie kann nicht ausgesprochen werden; die Durchführung einer adjuvanten Therapie sollte individuell diskutiert werden.

Für die Mehrzahl von Pat. im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Bei einer Subgruppe von Pat. ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich. Für die medikamentöse Therapie im Stadium IV stehen sehr unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika, der monoklonalen Antikörper und der gezielten Therapie zur Verfügung. Die optimale Kombination und Sequenz ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die UICC definiert Rektumkarzinome als Tumoren, deren aboraler Rand (Unterrand) bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist [1]. Die weiter proximal gelegenen Karzinome bis einschließlich der Ileozökalklappe werden als Kolonkarzinom definiert. Der ESMO Consensus schlägt eine neue Definition unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Messergebnisse in den bildgebenden Verfahren vor [2].

Histologisch liegt bei über 95 % der Pat. ein Adenokarzinom vor. Andere seltenere Histologien im Rektum sind neuroendokrine Tumoren, Lymphome, Sarkome oder Plattenepithelkarzinome.

Kolon- und Rektumkarzinome haben viele Gemeinsamkeiten in Ätiologie und Histologie. Sie unterscheiden sich allerdings in der präoperativen, der operativen und der adjuvanten Therapiestrategie. In den Onkopedia - Leitlinien werden diese getrennt behandelt. Thema dieser Leitlinie ist das Adenokarzinom des Rektums. Es macht in Deutschland 30-40% der kolorektalen Karzinome aus.

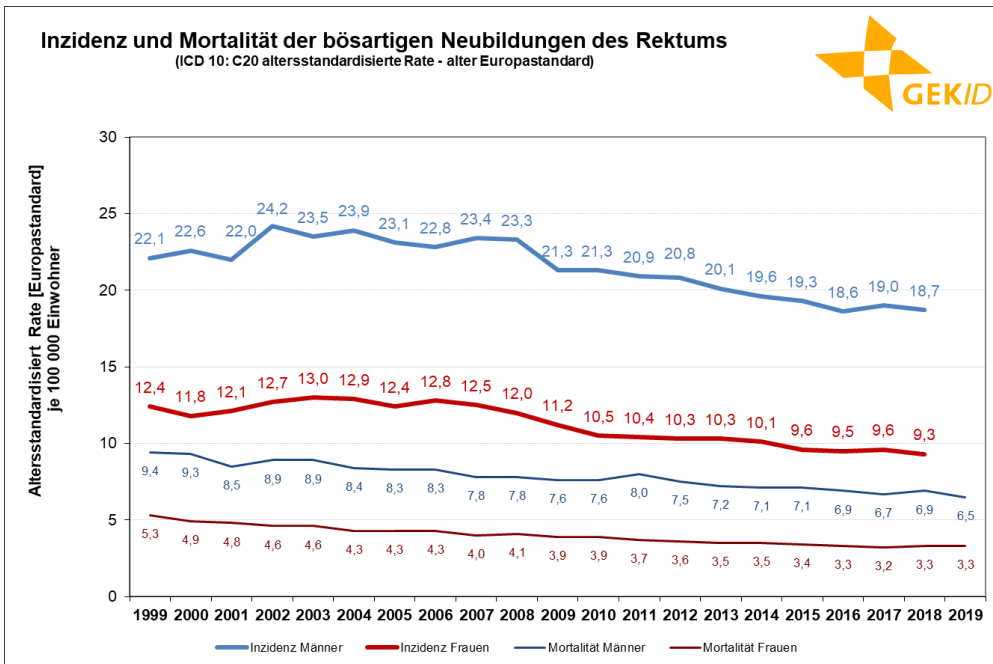
### 2.2 Epidemiologie

Jährlich werden knapp 20.000 Neuerkrankungsfälle mit einer bösartigen Neubildung des Rektums in Deutschland diagnostiziert. Knapp 12.000 Männer und etwa 7.000 Frauen erhalten jährlich in Deutschland eine entsprechende Diagnose, das entspricht etwa 4,3% bzw. 3,0% aller bösartigen Tumorerkrankungen. Die Prognose der bösartigen Neubildungen des Rektums entsprechen in etwa denen des Kolonkarzinom und sind im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen im mittleren Bereich angesiedelt. Jährlich versterben etwas weniger als halb so viele Menschen am Rektumkrebs als erkranken (ca. 7.600) [3].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern mit 70 Jahren auf dem Niveau von Krebs gesamt (70 Jahre) und bei Frauen mit 73 Jahren vier Jahre über dem von Krebs gesamt (69 Jahre). Das mittlere Sterbealter liegt mit 74 Jahre (Männer) ein Jahr unter und mit 78 Jahre (Frauen) ein Jahr über dem mittleren Sterbealter von Krebs gesamt (75 Jahre bzw. 76 Jahre).

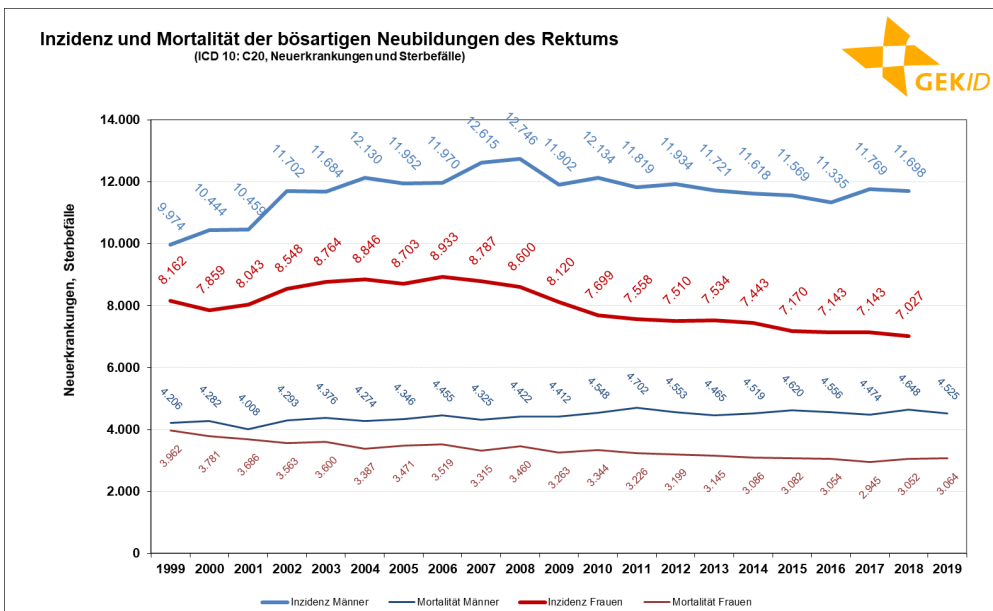
Die altersstandardisierten Erkrankungsraten – also die Erkrankungswahrscheinlichkeit –, ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten – die Sterbewahrscheinlichkeit –, zeigen über die vergangenen 15 Jahre sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen sinkenden Verlauf, siehe [Abbildung 1](#). Dieses bestätigt auch eine Joinpoint-Analyse [4, 5], nach der die Inzidenzrate der Männer um durchschnittlich 1,8% pro Jahr sinken, die der Frauen sogar um 2,1%. In etwa dem gleichen Maße sind die Rückgänge bei den Mortalitätsraten mit durchschnittlich 1,6% (Männer) bzw. 2,3% (Frauen) pro Jahr.

**Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Rektums (ICD 10: C20) in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard) [3]**



Während die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten ein Maß für die Erkrankungswahrscheinlichkeit darstellen und weitgehend unabhängig vom Bevölkerungsaufbau sind, hängt die Anzahl der Neuerkrankungsfälle zusätzlich auch von der Altersstruktur und der Bevölkerungsgröße ab. Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und des Erreichens der erkrankungswahrscheinlichen Altersjahrgänge der geburtenstarken Jahrgänge unterscheiden sich die Verläufe der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von den Verläufen der Raten. Je höher das Erkrankungsalter, desto stärker wirkt sich dieser Effekt aus. Dieser Effekt ist bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Trotz sinkender Erkrankungs- und Sterberaten ist die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern ebenso wie die der Sterbefälle mit Todesursache Darmkrebs seit 2003 nahezu konstant. Für Frauen werden zwar wie bei den Raten auch sinkende Fallzahlen bei Inzidenz und Mortalität beobachtet, allerdings ist der Rückgang mit 1,5% pro Jahr (Inzidenz) und 1,2% pro Jahr (Mortalität) geringer als bei den Raten (Abbildung 2).

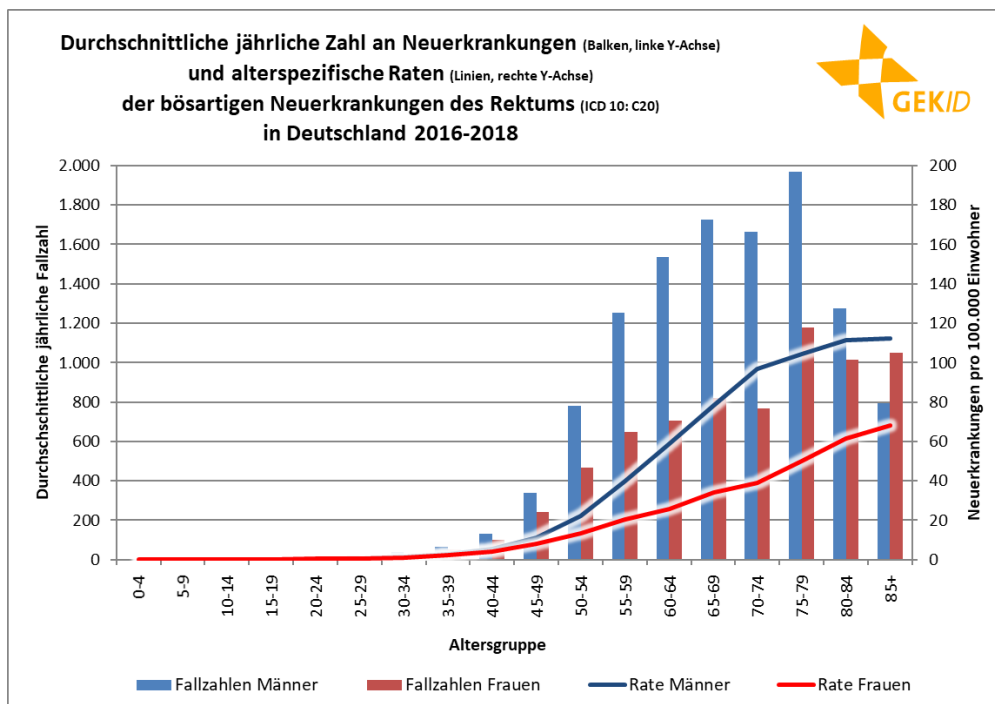
**Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Rektums (ICD 10: C20) in Deutschland - Fallzahlen [3]**





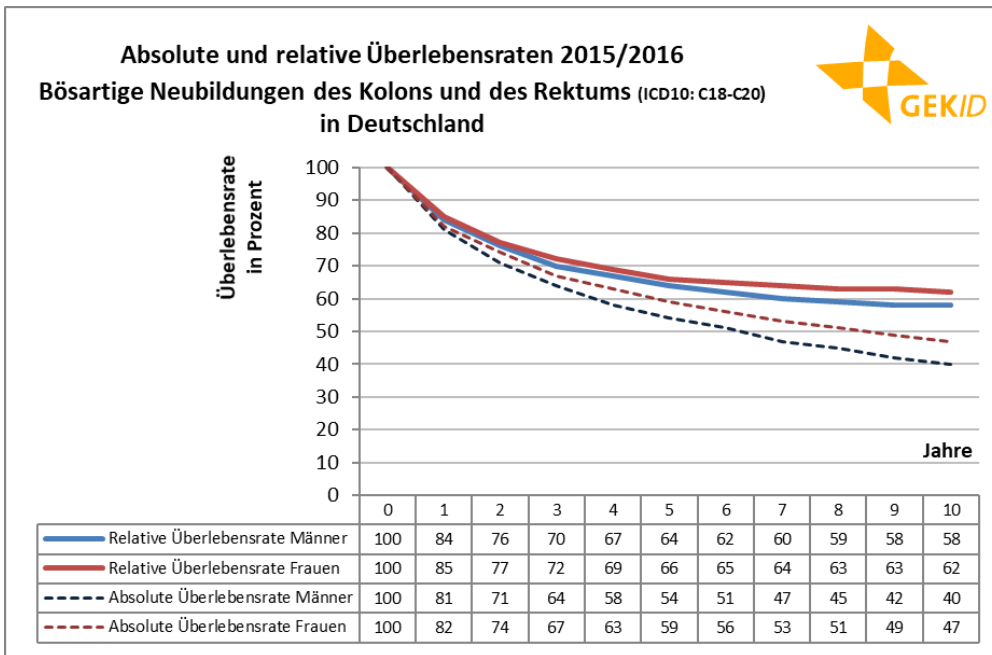
Bis zum 40. Lebensjahr spielen Tumoren des Rektums praktisch keine Rolle. Ab dann steigen die Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern stetig an und erreichen in der höchsten Altersgruppe (85 Jahre und älter) ihren Höchststand (siehe [Abbildung 3](#) [Linien]). Die Rate der Männer liegt dabei von Beginn an immer über der der Frauen. Die Fallzahlen stellen sich aufgrund der Bevölkerungsverteilung etwas anders dar. Die Zahl der Neuerkrankungen steigt bei Männern bis zur Altersgruppe 75 - 79 Jahre an (siehe [Abbildung 3](#) [Balken]). Danach halbieren sich die Fallzahlen, was der Tatsache geschuldet ist, dass aufgrund der Lebenserwartung die Zahl der Männer einfach geringer ist. Bei den Frauen lässt sich ein stetiger Anstieg der Fallzahlen bis zum 70. Lebensjahr beobachten. In der achten Lebensdekade werden derzeit etwa 800 Neuerkrankungen diagnostiziert. Danach steigt die Fallzahl um etwa 50% auf 1.200 Neuerkrankungen und verbleibt dann etwa auf diesem Niveau.

**Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Rektums (ICD 10: C20) - altersspezifische Fallzahlen und Raten [3]**



Die Prognose des kolorektalen Karzinoms ist, wie oben bereits erwähnt, im mittleren Bereich aller Krebserkrankungen zu finden. Es sind 54% der Männer und 59% der Frauen, die fünf Jahre nach einer Diagnose noch leben. Achtung, in [Abbildung 4](#) sind die Überlebensraten für Kolon- (C18) und Rektumkrebs (C19, C20) zusammen angegeben ([Abbildung 4](#)). Der Unterschied zwischen den Entitäten ist nur gering.) Es zeigt sich ein Unterschied zwischen absoluter Überlebensrate - also dem prozentualen Anteil an Pat., die eine bestimmte Zeit überleben - und relativer Überlebensrate - ergo dem Verhältnis aus absolutem Überleben und dem erwarteten Überleben in der Allgemeinbevölkerung. Obwohl 10 Jahre nach Diagnose nur noch 40% (Männer) bzw. 47% (Frauen) leben, liegt die relative Überlebensrate noch bei 58% (Männer) bzw. 62% (Frauen), da in den 10 Jahren auch in der Allgemeinbevölkerung etliche Personen verstorben sind. Zwischen den Geschlechtern gibt es nur geringe Unterschiede mit leichten Vorteilen für Frauen.

**Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bei bösartigen Neubildungen des Kolons und des Rektums (ICD 10: C18-C20) [3]**



Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2, moderate Entwicklung) zugrunde, dann kann in den nächsten 30 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 22% auf knapp 23.000 Neuerkrankungen (2050) gerechnet werden.

## 2.3 Pathogenese

Das kolorektale Karzinom ist biologisch heterogen. Der „klassische“ Weg der Adenom-Karzinom-Sequenz ist molekularbiologisch mit primären Mutationen im *APC*-Gen und chromosomaler Instabilität assoziiert. Ein anderer Entstehungsweg geht über die sogenannten serratierten Adenome mit epigenetischen Promotor-(CpG)-Methylierungen und hoher Mikrosatelliten-Instabilität, daneben gibt es Mischformen. Innerhalb dieser Gruppen gibt es eine breite biologische Vielfalt, auch abhängig von der anatomischen Lokalisation innerhalb des Dickdarms.

## 2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- definierte genetische Krankheitsbilder (etwa 3% der Neuerkrankungen)
  - Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch Syndrom [OMIM ID # 120435] [6] mit Mutationen in den Genen:
    - *MSH2* (HNPCC1): etwa 60 % der Pat.
    - *MLH1* (HNPCC2): etwa 30 % der Pat.
    - *PMS1* (HNPCC3), *PMS2* (HNPCC4), *MSH6* (HNPCC5), *TGFBR2* (HNPCC6), *MLH3* (HNPCC7)
  - Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) mit Keimbahnmutationen innerhalb des *APC* Gens (1%) [OMIM ID # 175100] [6]
  - Attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis (AAPC) mit Keimbahnmutationen im 5' Ende des *APC* Gens und komplettem Funktionsverlust [OMIM ID # 175100] [6]
  - Peutz - Jeghers - Syndrom mit Keimbahnmutationen im *STK11* Gen

- Cowden - Syndrom mit Keimbahnmutationen in *PTEN* Genen
- anamestisch genetische Belastung
  - Erkrankung bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades vor dem 50. Lebensjahr
- kolorektale Adenome als Vorläufer sporadischer Karzinome (Adenom-Karzinom-Sequenz)
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen
  - Colitis ulcerosa
  - Morbus Crohn
- toxisch\*
  - hoher Alkoholkonsum
  - Rauchen
- Ernährung\*
  - ballaststoffarm
  - fettreich
  - hoher Anteil an rotem Fleisch und verarbeiteten Wurstwaren
  - geringer Anteil an Gemüse
- Lebensstil\*
  - Adipositas
  - Bewegungsmangel

\*Aufgrund methodischer Einschränkungen (Studiendesign, unterschiedliche Kultur- und Lebenskreise, Selbsteinstufung der Teilnehmer, multifaktorielles Geschehen u. a.) haben die Daten zu toxischen, Ernährungs- und Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren nicht dieselbe Wertigkeit wie die Daten zu den anderen, oben aufgeführten Risikofaktoren.

### **3 Vorbeugung und Früherkennung**

#### **3.1 Vorbeugung**

Die Empfehlungen zur Vorbeugung eines kolorektalen Karzinoms beziehen sich auf die bisher identifizierten erworbenen Risikofaktoren:

- Abtragung von Adenomen
  - Die Abtragung von Adenomen ist eine Vorbeugungsmaßnahme durch die Entfernung von Vorläuferstufen des Karzinoms. Dieser Eingriff wird im Rahmen der endoskopischen Früherkennungsmaßnahmen vorgenommen.
- Lebensgewohnheiten
  - Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen
  - regelmäßige körperliche Bewegung
  - Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum
  - Verzicht auf Tabakkonsum
- Ernährung
  - ballaststoffreich (30 g/Tag)
  - reich an Folsäure, Kalzium und Vitamin B6
  - vermehrter Konsum von Obst und Gemüse
  - rotes bzw. verarbeitetes Fleisch nicht täglich

Die umfangreichsten Daten für die medikamentöse Prävention liegen zu Acetylsalicylsäure (ASS) vor. Bei regelmäßigen Konsumenten von ASS in einer Dosis von  $\geq 75$  mg / Tag ist die Rate kolorektaler Karzinome um etwa die Hälfte niedriger als in Vergleichsgruppen [7]. Bei HNPCC Genträgern senkt die tägliche Einnahme von 300-600 mg ASS das kolorektale Karzinomrisiko um 37%.

Diese und zahlreiche weitere Studien zur Assoziation von kolorektalem Karzinom und bestimmten Formen oder Bestandteilen der Ernährung, zu Mikronährstoffen, Elektrolyten wie Kalzium oder Magnesium oder zu Medikamenten wie niedrigdosiertem ASS oder COX-2 Inhibitoren sind bisher nicht ausreichend validiert für eine spezifische positive Empfehlung zur Prävention [8].

## 3.2 Früherkennung

### 3.2.1 Bevölkerung (Screening)

Der in der Regel lange zeitliche Verlauf zwischen dem Auftreten von Polypen und ihrer malignen Transformation bietet die Chance zur Früherkennung und Vorbeugung. Die Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut mittels des Guajaktests (gFOBT) senkt die krebsspezifische Mortalität [8]. Immunchemische Tests auf okkultes Blut (iFOBT) haben eine höhere Sensitivität. In Deutschland wird der gFOBT seit dem 1. Januar 2017 durch den iFOBT ersetzt. Ein Multi-Test auf DNS-Veränderungen und auf menschliches Hämoglobin führt zu einer weiteren Steigerung der Sensitivität aber auch der Rate falsch positiver Ergebnisse.

Die Sigmoidoskopie mit prophylaktischer Polypektomie senkt die krebsspezifische Mortalität [8]. Der Effekt ist stärker als der Effekt der Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut. Die totale Koloskopie steigert die Detektionsrate von Karzinomen und präkanzerösen Veränderungen, wurde aber bisher nicht prospektiv mit dem Endpunkt Mortalität validiert. Die Akzeptanz der Endoskopie ist deutlich geringer als die Akzeptanz nicht-invasiver Testverfahren. Die Gesamtmortalität wird durch das Screening nicht gesenkt.

Risiken des Screenings sind Belastungen und Komplikationen durch die Endoskopie insbesondere bei der Durchführung von Polypektomien, falsch negative Ergebnisse der Stuhluntersuchungen und Überdiagnostik bei Personen mit niedrigem Erkrankungsrisiko.

Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität wird die totale Koloskopie in Deutschland, Österreich und der Schweiz als Standardverfahren empfohlen. Die Empfehlungen sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

**Tabelle 1: Darmkrebs-Screening**

Untersuchung	Deutschland	Österreich
Digitale Rektale Untersuchung	jährlich ab dem 50. Lebensjahr	jährlich ab dem 40. Lj.
Test auf okkultes Blut im Stuhl (immunchemisch, iFOBT)	jährlich zwischen dem 50. und 54. Lj.; zweijährlich ab dem 55. Lj. als Alternative zur Koloskopie	jährlich ab dem 40. Lj.
Totale Koloskopie	Männer ab dem 50. Lj (D), Frauen ab dem 55. Lj (D)  Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund*	ab dem 50. Lj., bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre

Legende:

\* Weitere, individuelle Vorgaben zur Wiederholung der Koloskopie werden vom Untersucher gegeben.

Eine ausführlichere Darstellung von Chancen und Risiken der Früherkennung beim kolorektalen Karzinom findet sich in der [Wissensdatenbank](#).

## **3.2.2 Risikogruppen**

### **3.2.2.1 Verwandte von Pat. mit kolorektalem Karzinom**

Verwandte ersten Grades sollten in einem Alter koloskopiert werden, das 10 Jahre vor der Erkrankung des Pat. liegt, spätestens aber im Alter von 50 Jahren [8, 9]. Diese Empfehlung gilt auch für Verwandte ersten Grades von Pat., bei denen vor dem 50. Lebensjahr kolorektale Adenome diagnostiziert wurden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie in dieser Risikogruppe spätestens nach 10 Jahren wiederholt werden.

### **3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome**

Die Diagnostik soll entsprechend den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer in Deutschland, jenen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie & Hepatologie (ÖGGH) in Österreich bzw. den ESMO Guidelines [2, 9] erfolgen. Die spezifische genetische Aberration bestimmt das Erkrankungsrisiko und ist Basis des individualisierten Früherkennungs- und Vorbeugungsplans.

### **3.2.2.3 Colitis ulcerosa**

Zur Prophylaxe kann Aminosalicylat eingesetzt werden, Ergebnisse randomisierter Studien mit dem primären Endpunkt der Verhinderung kolorektaler Karzinome nicht liegen vor. Die Empfehlungen zur Früherkennung richten sich nach der Ausdehnung der Kolitis und der Erkrankungszeit. Bei Pat. mit Pancolitis über mehr als 8 Jahre oder mit einer linksseitigen Kolitis über mehr als 15 Jahre soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien jährlich erfolgen. Bei Pat. mit high-grade Dysplasien ist die restaurative Proktokolektomie eine effektive prophylaktische Maßnahme.

### **3.2.2.4 Morbus Crohn**

Für diese Pat. kann zurzeit keine Empfehlung bezüglich Prophylaxe und Früherkennung gegeben werden.

## **4 Klinisches Bild**

### **4.1 Symptome**

Charakteristische Frühsymptome fehlen. Die Beschwerden können folgendermaßen klassifiziert werden:

#### Lokale Symptome

- Blut im Stuhl
- Änderungen der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen, Krämpfe
- Ileus

#### Allgemeinsymptome

- ungewollte Gewichtsabnahme

- Leistungsknick
- Symptome der Anämie: Blässe, verminderte Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung
- paraneoplastische Syndrome

Weitere Symptome aufgrund von Metastasen sind Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und / oder pleuraler Metastasierung, seltener Knochenschmerzen bei Skelettmastasen oder neurologische Symptome bei cerebraler Metastasierung.

## 5 Diagnose

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose und empfohlene Diagnostik

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, gefolgt von der Ausbreitungsdiagnostik (Staging) bei gesicherter Diagnose, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen und zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging)**

Diagnostik	Untersuchung	Anmerkung
neu aufgetretene Symptome	digitale rektale Untersuchung	
	komplette Koloskopie mit Biopsie	spätestens postoperativ, falls präoperativ nicht durchführbar
	Rektoskopie / Sigmoidoskopie mit Biopsie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
	virtuelle Koloskopie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
Ausbreitung / Therapieplanung	starre Rektoskopie	
	Qualitätsgesicherte MRT Becken	ggf. + EUS (Endosonographie) bei geplanter Strahlentherapie
	CT + EUS	Falls eine MRT nicht durchführbar ist [9]
	gynäkologische Untersuchung	bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Infiltration von Vagina oder Uterus
	Zystoskopie	bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Infiltration der Blase
	Sphinktermanometrie	bei klinischem Verdacht auf Funktionsstörung
	Sonographie Abdomen	Empfehlung S3 Leitlinie
	CT Abdomen (alternativ MRT Abdomen)	zusätzlich empfohlen, insb. bei sonographischem V. a. Lebermetastasen oder bei nicht optimaler Beurteilbarkeit in der Sonographie
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	Empfehlung S3 Leitlinie [9]
	CT Thorax	zusätzlich empfohlen
	CEA	

Die **qualitätsgesicherte MRT-Untersuchung** ist die Untersuchungsmethode der Wahl, um die Ausbreitung des Tumors ins perirektale Fettgewebe und dessen Beziehung zum zirkumferenziellen Resektionsrand (CRM) zu bestimmen. Sie soll darüber hinaus folgende Parameter beschreiben: (i) extramurale Veneninvasion (EMVI) als relevanter prognostischer Faktor, (ii) Lymphknotenbefall (Kriterien sind der Kurzachsendurchmesser, der mehr als 9 mm umfassen

sollte oder falls dies nicht vorliegt, morphologische Kriterien wie „round shape“, irreguläre Begrenzung und pathologisches Binnenreflexmuster, (iii) Beziehung zu Nachbarorganen (T4 Tumor), (iv) Verdacht auf Befall lateraler Lymphknoten (d.h. iliakal-externer und -interner LKs und Obturatorius LKs (jeweils nodal-positiv gewertet bei Kurzachsendurchmesser über 7mm).

Das MRT ist damit **der** essenzielle Bestandteil der Diagnostik für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome und ist Therapie-entscheidend nicht alleine für klinische Studien.

Positronenemissionstomographie (PET) und MRT-Leber gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des Rektumkarzinoms.

### 5.3 Klassifikation

Die Klassifikation der Größe des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der TNM Kriterien. Die Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fasst diese Kriterien in Stadien zusammen, siehe [Tabelle 3](#).

**Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien (UICC) [1]**

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T3a (< 1 mm)		
	T3b (1 - 5 mm)		
	T3c (5 - 15 mm)		
	T3d (> 15 mm)		
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 - 2	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIB	T3 - 4	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIC	alle T	N2 (≥ 4 betroffene LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1

Zusätzlich wird das Rektumkarzinom unterteilt nach dem kaudalen Ende des Primärtumors zur Anokutanlinie. Die Definitionen der Abstände des Primärtumors zur Anokutanlinie sind in den verschiedenen Klassifikationen nicht vollständig identisch, siehe [Tabelle 4](#).

**Tabelle 4: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms nach dem Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie**

Klassifikation	UICC [1]	ESMO [2]
unteres Rektumdrittel	< 6 cm	< 5 cm
mittleres Rektumdrittel	> 6 - 12 cm	> 5 - 10 cm
oberes Rektumdrittel	> 12 - 16 cm	> 10 - 15 cm

## 5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

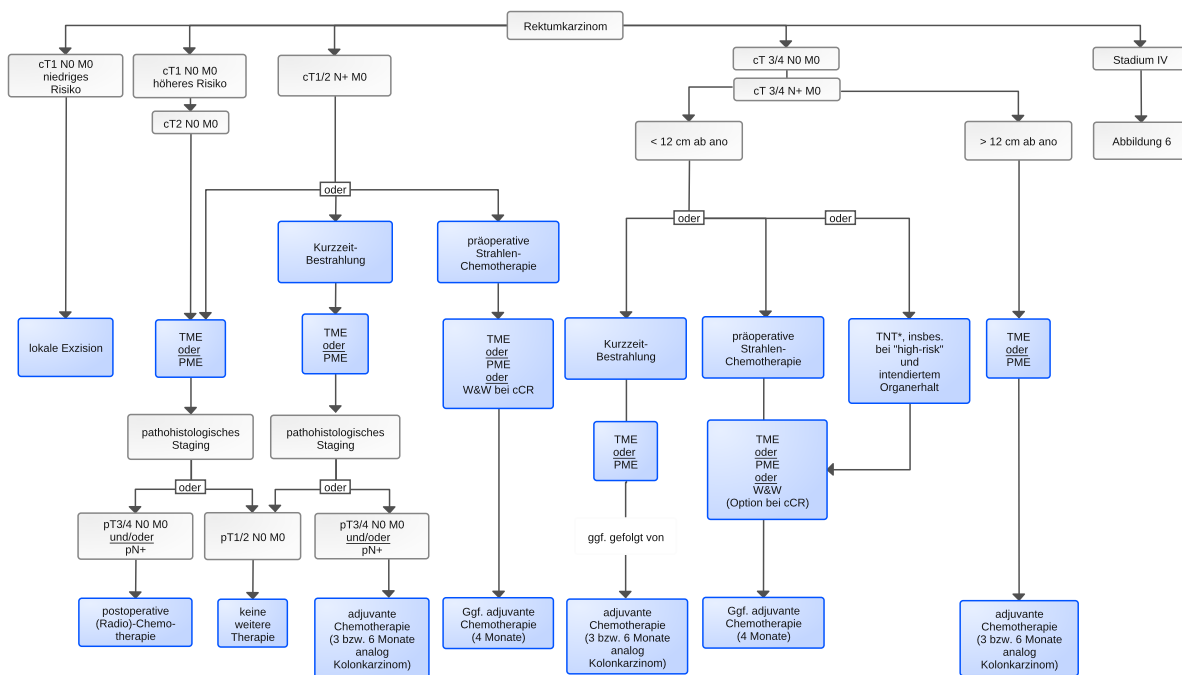
Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe [Wissensdatenbank Geriatrisches Assessment](#). Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests orientiert sich am klinischen Eindruck und an der geplanten Behandlung. Studien zum prädiktiven Wert von Instrumenten des Geriatrischen Assessments für bestimmte Therapiemodalitäten liegen beim kolorektalen Karzinom bisher nicht vor.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Grundlage der Behandlungsempfehlung an den Pat. ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren. Therapie - Algorithmen sind in [Abbildung 4](#) und [5](#) dargestellt.

**Abbildung 5: Stadienadaptierter Therapie-Algorithmus für die Stadien I-III**



Legende:

cCR - klinische Komplettremission; PME - Partielle Mesorektumexzision; TME - Totale Mesorektumexzision; W&W - watch & wait; TNT - totale neoadjuvante Therapie

#### 6.1.1 Stadium I

Das Stadium I umfasst die T-Stadien T1 und T2. Eine Sonderform ist das Stadium T1 mit niedrigem Rezidivrisiko.

##### 6.1.1.1 T1 (niedriges Rezidivrisiko)

Bei Karzinomen im Stadium pT1 ist die lokale chirurgische Tumorexzision (Vollwandexzision) als alleinige therapeutische Maßnahme ausreichend, wenn die folgenden Bedingungen zur Einstufung in eine Niedrig- Risiko-Situation erfüllt sind:

- Durchmesser < 3 cm
- G1 / 2: gute oder mäßige histologische Differenzierung



- L0: keine Infiltration von Lymphgefäßen
- V0: keine Infiltration von Blutgefäßen
- R0: komplette Resektion

Die Exzision kann transanal als mikrochirurgische Vollwandexzision oder als direkte Tumorexzision erfolgen.

In diesem Stadium führt weder eine präoperative noch eine postoperative Strahlentherapie oder eine medikamentöse Tumortherapie zu einer weiteren Reduktion der Rezidivrate.

#### **6.1.1.2 T1 (höheres Rezidivrisiko) - T4**

cT1 Karzinome mit Grading G3-4 haben ein höheres Rezidivrisiko. Bei dieser Gruppe und bei allen anderen T Stadien gilt als Standard die Mesorektumexzision mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets, technisch in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms:

- unteres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\geq 2$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrund
- mittleres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\geq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrund
- oberes Rektumdrittel: partielle Mesorektumexzision mit einem minimalen distalen Abstand  $\geq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrund oder TME.

Im Stadium I führt weder eine präoperative noch eine postoperative Strahlentherapie oder eine medikamentöse Tumortherapie zu einer weiteren Reduktion der Rezidivrate.

#### **6.1.2 Stadien II und III**

Der Therapieanspruch in den Stadien II und III ist kurativ. Rezidive treten lokal, aber vor allem systemisch in der Leber und/oder in der Lunge auf. Die lokale Rezidivrate liegt bei 5-12% nach TME, die systemische Rezidivrate bei 35-45% in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie weiteren biologischen und individuellen Risikofaktoren. Aufgrund der anatomischen Situation im kleinen Becken sind Lokalrezidive bei Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel besonders komplikationsträchtig. Das rechtfertigt ihre Verhinderung als eigenes, wichtiges Therapieziel. Durch präoperative Strahlenchemo- oder Strahlentherapie und durch qualitätsgesicherte Chirurgie kann die Lokalrezidivrate auf 5-10% gesenkt werden [10]. Die systemische perioperative medikamentöse Tumortherapie trägt ebenfalls zur Reduzierung der Lokalrezidivrate bei, wird aber vor allem mit dem Ziel der Verhinderung von Fernmetastasen empfohlen [11].

##### **6.1.2.1 Operation - Stadien II und III**

Im Stadium II und III ist die Primärtherapie abhängig von der Tumorlokalisierung, siehe [Abbildung 4](#). Für Karzinome im unteren und mittleren Rektumdrittel wird die präoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie empfohlen. Bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel wird der Nutzen der Strahlentherapie kontrovers diskutiert und prinzipiell ein Vorgehen analog zum Kolonkarzinom präferiert, d.h. eine primäre Resektion des Tumors, siehe [Leitlinie Kolonkarzinom](#).

Die Resektion des Primärtumors ist zentrales Element der kurativen Therapie. Die Qualität des chirurgischen Eingriffs hat erheblichen Einfluss auf die Prognose. Onkologische Grundsätze für die Operation sind:

- Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mit Entnahme und histologischer Aufarbeitung von  $\geq 12$  Lymphknoten
- angemessener Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe
- Respektierung der Intaktheit der Faszie des Mesorektums ohne Verletzung derselben
- En - Bloc - Resektion von tumoradhärenten Organen
- Schonung der autonomen Beckennerven

Standard für das mittlere und untere Rektumdrittel ist die TME. Im oberen Rektumdrittel wird eine PME empfohlen, Ergebnisse von Studien zur TME bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel stehen aus.

### **6.1.2.2 Strahlentherapie - Stadien II und III**

Strahlen- und die Strahlenchemotherapie senken das lokoregionale Rezidivrisiko und können zur Erhöhung der Heilungsrate beitragen. Das Zielvolumen schließt die Region des Primärtumors sowie die mesorektalen, präsakralen und iliakal-internen Lymphabflusswege ein.

Auf eine Strahlentherapie im mittleren Drittel kann bei Vorliegen folgender Parameter verzichtet werden: (i) Eindringtiefe des Tumors in perirektales Fett von maximal 5mm (mrT3a und b-Situation) und fehlendem Kontakt zum zirkumferenziellen Resektionsrand; (ii) keine gesicherte extramurale Veneninvasion (EMVI-negativ); (iii) kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (Definition siehe Kapitel [5.2.1](#))).

Wegen der besonderen Problematik lokaler Rezidive beim Rektumkarzinom wurde die Strahlentherapie intensiv im Rahmen präoperativer Studienkonzepte evaluiert. Alternativen sind die kurzzeitige Strahlentherapie mit hohen Einzeldosen (5 x 5 Gy) oder die konventionell dosierte Langzeit-Bestrahlung mit Einzeldosen von 1,8 - 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 - 50,4 Gy.

Die präoperative, konventionell fraktionierte Bestrahlung kann zu einer signifikanten Tumorverkleinerung führen, senkt das lokale Rezidivrisiko, verbessert die krankheitsfreie Überlebensrate und führte in einem Teil der frühen randomisierten Studien zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensraten. Mit Ausnahme der Tumorverkleinerung gilt dies auch für die neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung. Bei Pat. mit großen lokal fortgeschrittenen Tumoren, bei denen die Tumorverkleinerung das Therapieziel ist, wird daher wegen der höheren lokalen Wirksamkeit die kombinierte Strahlenchemotherapie bzw. die TNT empfohlen. Bei etwa 10-15% der Pat. wird nach einer konventionellen neoadjuvanten Langzeit-Radiochemotherapie eine pathohistologische Komplettremission erreicht.

Eine ausschließliche adjuvante (postoperative) Strahlentherapie hat weder einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben noch auf die Gesamtüberlebenszeit, führt aber zur Verringerung der Lokalrezidivraten bei zuvor nicht bestrahlten Pat.. Nach inkompletter Vorderwandresektion im Stadium I ist die Strahlentherapie eine experimentelle Option im Rahmen klinischer Studien. Daten und Empfehlungen zum Vorgehen nach erfolgreicher, primärer Strahlenchemotherapie sind in Kapitel [6.1.2.4](#) zusammengefasst.

### **6.1.2.3 Strahlenchemotherapie und „Totale neoadjuvante Therapie“ - Stadien II und III**

Im Vergleich zur präoperativen alleinigen, konventionell fraktionierten Strahlentherapie führt die kombinierte Strahlenchemotherapie zu höheren pathohistologischen Remissionsraten und einer verbesserten, lokoregionären Kontrolle. Sie war in der AIO/ARO/CAO-04 Studie darüber

hinaus der postoperativen Strahlenchemotherapie hinsichtlich der Lokalrezidivrate überlegen. Eine Erhöhung der Rate von Pat. mit krankheitsfreiem Überleben oder Gesamtüberlebensrate wurde in den bisher publizierten Studien nicht erzielt.

Fluoropyrimidine sind die wirksamsten Medikamente in der kombinierten Strahlenchemotherapie, mit einer niedrigen Nebenwirkungsrate. Die Gabe von 5-Fluorouracil als Dauerinfusion während der Bestrahlung ist effektiver als die Bolustherapie. Eine Modulation des 5-FU Metabolismus durch Folsäure verbesserte die Langzeitergebnisse nicht. Die perioperative Gabe von Capecitabin ist 5-FU nicht unterlegen und führte in einer Studie zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Die Ergebnisse randomisierter Studien zur Kombination von 5-FU oder Capecitabin mit Oxaliplatin während der Strahlentherapie lassen sich nach Ergebnissen einer Metaanalyse wie folgt zusammenfassen: (i) gastrointestinale Toxizität signifikant gesteigert, Hämatotoxizität vergleichbar; (ii) DFS gering, aber signifikant verbessert (HR 0.90, 95% CI 0.81 – 0.99); (iii) geringere Rate an Fernmetastasen. Nach Daten einer weiteren Metaanalyse ist der klinisch moderate Benefit insbesondere bei jüngeren Pat. unter 60 Jahren zu beobachten. Eine Steigerung der R0 Resektionsraten bzw. eine Erhöhung der Chance auf Sphinktererhalt ergab sich in keiner der Studien, die die Addition von Oxaliplatin zu einer neoadjuvanten Radiochemotherapie untersucht haben. Eine Kombination von Fluoropyrimidinen mit Oxaliplatin wird daher zur neoadjuvanten Radiochemotherapie nicht prinzipiell empfohlen, kann aber bei jüngeren Pat. im Einzelfall erwogen werden [10]. Details zu Dosierung und Applikation der Chemotherapie sind im Anhang [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#) zusammengefasst.

Hinsichtlich der perioperativen Chemotherapie wurde bis vor Kurzem lediglich unterschieden zwischen der Applikation von Chemotherapie im Rahmen der Radiochemotherapie (vornehmlich als Strahlensensitizer) und der Gabe von Chemotherapie als adjuvanter Therapie nach Strahlenchemotherapie und TME-Chirurgie. Als weiteres Therapieprinzip, insbesondere für Tumoren mit tumorbiologisch ungünstigen Tumorstadien und/oder bei intendiertem Organerhalt, sollte die sogenannte „Totale neoadjuvante Therapie“ (TNT) erwogen werden. Hierunter wird die Erweiterung der neoadjuvanten Therapie um eine in der Regel 3- bis 4,5-monatige Chemotherapie verstanden. Diese kann nach bzw. vor der Radio- oder Radiochemotherapie verabreicht werden (als sogenannte Induktions- bzw. Konsolidierungskemotherapie).

In mehreren randomisierten Studien zeigte die „Totale neoadjuvante Therapie“ (TNT) einen signifikanten Benefit im krankheitsfreien Überleben, insbesondere für Pat., deren Tumoren folgende „Hochrisikocharakteristika“ aufwiesen (Kriterien der RAPIDO-Studie): (i) T4-Tumoren, (ii) Tumoren mit bedrohtem / befallenen mesorektalen Resektionsrand, (iii) EMVI-Positivität, (iv) N2-Status und (v) vergrößerte laterale Lymphknoten [12].

Die optimale Gestaltung einer TNT ist nach wie vor Gegenstand von klinischen Studien. Insbesondere wird die Frage, welches (Bestrahlungs-)Regime bei intendiertem Organerhalt genutzt werden sollte, derzeit in der ACO/ARO/AIO-18-1 Studie untersucht.

Gemäß interdisziplinären Empfehlungen von Arbeitsgruppen der Deutschen Krebsgesellschaft können folgende Prinzipien bei der Therapieplanung Anwendung finden: (i) Die Strahlentherapie kann als Kurzzeit-Radiatio (5x5 Gy) oder Langzeit-Radiochemotherapie erfolgen. (ii) Die Chemotherapie sollte über 3 bis 4.5 Monate verabreicht werden, wobei nach Daten der CAO/ARO/AIO-12 und der OPRA Studien die Konsolidierungs-Chemotherapie bevorzugt werden sollte, wenn das Therapieziel eine möglichst hohe Rate an klinischen Komplett-Remissionen (cCR) ist. Die Chemotherapie sollte mit FOLFOX oder CapOx durchgeführt werden; der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Irinotecan (etwa im FOLFIRINOX-Regime) ist nicht belegt.

Für Pat. mit lokal fortgeschrittenen, MSI-H / dMMR Rektumkarzinomen sollte die Möglichkeit einer Immuncheckpointinhibitor-Therapie *ohne* Radiatio und / oder Operation diskutiert werden. In einer laufenden Phase-II Studie waren bei allen 14 bisher auswertbaren Pat. nach sechs

Monaten einer primären Dostarlimab-Therapie komplette klinische Remissionen nachweisbar. Während des bislang noch kurzen medianen Follow-up war kein Fall eines Lokalrezidiv aufgetreten. Immuncheckpointinhibitoren sind bislang nicht zur Therapie lokal fortgeschrittener MSI-H Rektumkarzinome zugelassen. Wenn ein solches Organerhalt-Konzept angewandt wird, sollten nach 3 und 6 Monaten Therapie klinische Kontrollen erfolgen. Die posttherapeutische Watch-and-wait Strategie sollte wie folgt durchgeführt werden: in den ersten beiden Jahren 3-4 monatliche Sigmoidoskopie, digital-rektale Untersuchung und qualitätsgesichertes Rektum-MRT, danach (Jahre 3-5) halbjährlich. Fernmetastasen sollten zumindest 1x pro Jahr mittels Ganzkörper-CT ausgeschlossen werden [13]

Daten und Empfehlungen zum Vorgehen nach erfolgreicher, primärer alleiniger Strahlenchemotherapie sind in Kapitel [6.1.2.4](#) zusammengefasst.

#### **6.1.2.4 Adjuvante (postoperative) Chemotherapie nach konventioneller RChT - Stadien II und III**

Während der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie beim Rektumkarzinom nach einer Rektumresektion ohne präoperative Bestrahlung gesichert ist (siehe Cochrane-Metaanalyse) wird die adjuvante Chemotherapie *par principe* nach einer kombinierten Radiochemotherapie oder Kurzzeitradiatio und TME-Chirurgie kontrovers beurteilt. In einer Metaanalyse, die vornehmlich Studien mit Bolus-Applikation von 5-FU untersucht hat, konnte weder ein Vorteil bei der krankheitsfreien noch bei der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden. Diese Metaanalyse ist jedoch methodisch problematisch; sie belegt aber zumindest, dass Bolus-Schemata nicht mehr eingesetzt werden sollen. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie sollte demnach eine adjuvante Chemotherapie mit optimalen Fluoropyrimidin-Schemata angeboten werden. Eine gute Datenbasis hat z.B. Capecitabin. 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 [10]. Die Dauer der perioperativen Chemotherapie sollte sich insgesamt auf etwa 6 Monate addieren, z.B. durch weitere 5-6 Zyklen Capecitabin adjuvant oder 8 Zyklen FOLFOX. Pat. nach einer primären Resektion, bei denen keine neoadjuvante Radiochemotherapie zum Einsatz gekommen ist, können nach Daten der SCOT Studie in Analogie zum Kolonkarzinom adjuvant behandelt werden (d.h. 3 oder 6 Monate je nach Risikoprofil, siehe Kolonkarzinom)

Bei Pat. mit Lokalisation des Karzinoms im oberen Rektumdr Drittel, die keine präoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie erhalten haben, wird im Stadium II und III ein Vorgehen analog zum Kolonkarzinom empfohlen. Kriterien für eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II und III sind in der [Leitlinie Kolonkarzinom](#) zusammengestellt.

Eine Kombination von Protonenpumpen-Inhibitoren mit einer Capecitabin-haltigen Therapie, z.B. im CapOx oder XELOX Schema sollte vermieden werden, da mehrere retrospektive Datensätze einen möglichen negativen Effekt auf die Capecitabin-Wirksamkeit nahelegen [14, 15, 16].

#### **6.1.2.5 Nicht-operatives Management nach klinischer Komplettremission**

Bei Vorliegen einer kompletten klinischen Remission (cCR) nach Radiochemotherapie bzw. TNT, gesichert durch qualitätsgesicherte bildgebende Verfahren und erfahrene Untersucher, kann auf eine Operation verzichtet werden. Die Datenbasis für ein solches Vorgehen ist mittlerweile auch im europäischen Patientengut gut, die Beobachtungszeit der berichteten Pat. ist indes in

der Regel noch kurz. Daher ist auch weiterhin die Einbringung dieser Pat. in Studien oder Register zu empfehlen, um bessere Langzeitdaten zu erhalten.

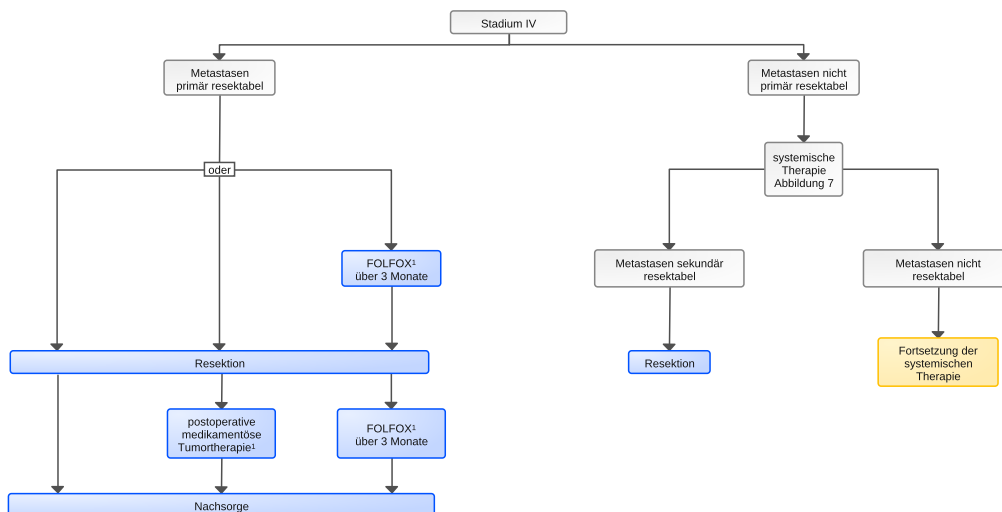
Zum jetzigen Zeitpunkt wird der Verzicht auf eine Operation bei einer, durch erfahrene Untersucher, dokumentierten kompletten klinischen Remission (Endoskopie, MRT, klinisch digital-rektale Untersuchung) nur bei Pat. mit guter Adhärenz zu engmaschig zu planenden Follow-up Untersuchungen. Eine Blind- oder Stufenbiopsie der Rektumschleimhaut zur Dokumentation einer cCR ist ebensowenig notwendig wie die Durchführung einer Endosonographie.

Eine ausführliche Aufklärung des Pat. und eine Bereitschaft zu einer engmaschigen, mindestens 5-jährigen Nachsorge ist zu fordern. Die optimale Gestaltung der Nachsorge bzw. des „watch & wait“ ist Gegenstand von Studien; folgendes Follow-up Procedere kann nach Maßgabe einer internationalen Expertenkommission empfohlen werden [17]: Follow-up für 5 Jahre nach Dokumentation der cCR; für drei Jahre 3-monatlich CEA, dann halbjährlich; für zwei Jahre 3-monatlich digital-rektale Untersuchung, MRT und Endoskopie, dann halbjährlich; für 5 Jahre CT Thorax/Oberbauch Monate 6,12,24,36,48,60.

### 6.1.4 Stadium IV

Das Therapieziel von Pat. im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Pat. mit synchron hepatisch metastasierendem, kolorektalem Karzinom ein kuratives Potential besteht [18, 19]. Ein kuratives Potential besteht auch bei Pat. mit hepatischem Rezidiv oder isolierter pulmonaler Metastasierung (siehe Kapitel 6.1.4.1 und Kapitel 6.1.4.2), siehe Abbildungen 6 und 7.

Abbildung 6: Therapiestruktur im Stadium IV

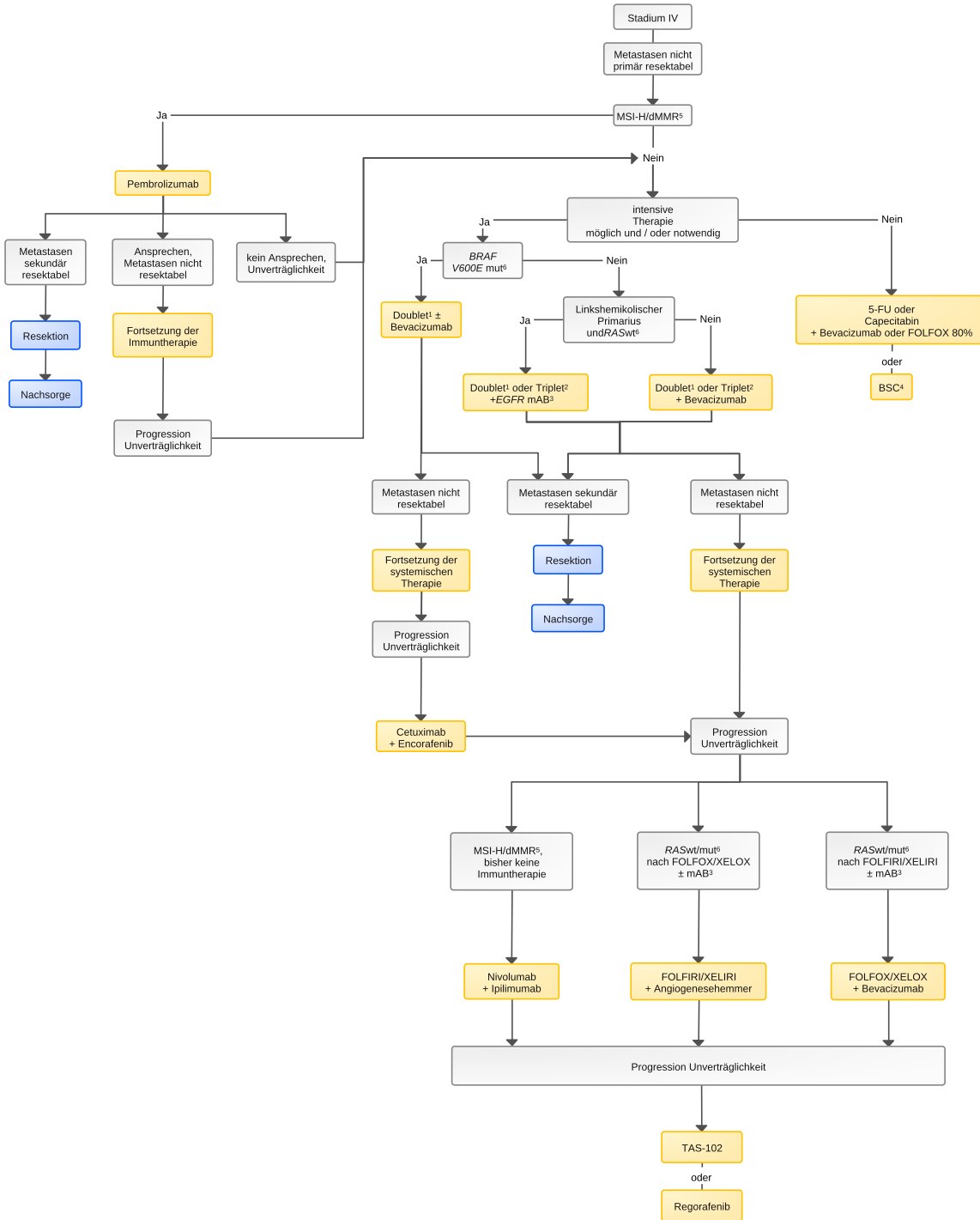


Legende:

<sup>1</sup>der Stellenwert einer perioperativen medikamentösen Therapie ist weiterhin nicht eindeutig geklärt, siehe hierzu auch Kapitel 6.1.4.1.4

In früheren Versionen der S3- und EMSO Leitlinien wurde eine Einteilung von Pat. im Stadium IV in Gruppen vorgeschlagen [2], orientiert an der primären Zielsetzung ihrer Therapie. In aktuellen Leitlinien wird eine solche Einteilung zugunsten eines Algorithmus verlassen, der in verschiedenen Hierarchie-Ebenen Pat. -individuelle Charakteristika, Therapieziele und molekulare Faktoren (MSI, RAS- und BRAF-Mutationen etc.) als Kriterium der Therapieauswahl berücksichtigt [20]. Alle diese Einteilungen erlauben eine pragmatische Orientierung, sind aber in ihren Kriterien nicht prospektiv validiert. Insbesondere die Lage des Primarius (sogenannte sidedness) ist als wichtiges prädiktives Kriterium für den Einsatz von Anti-EGFR Antikörpern zu berücksichtigen.

**Abbildung 7: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen**



**Legende:**

- <sup>1</sup> Doublet - Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan,;
- <sup>2</sup> Triplet - Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan;
- <sup>3</sup> mAB - monoklonarer Antikörper,
- <sup>4</sup> BSC - Best Supportive Care;
- <sup>5</sup> MSI-H/dMMR - microsatellite instability-high/deficient DNA mismatch repair;
- <sup>6</sup> mut - mutiert; wt - Wildtyp (unmutiert)

### 6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen

#### 6.1.4.1.1 Resektabilität

Die krankheitsfreie Überlebensrate von Pat. mit resektablen Leber- oder Lungenmetastasen beträgt bis zu 50% nach 5 Jahren. Als Kriterium für die technische Resektabilität von Metastasen gilt das Erreichen einer R0-Situation.

Neben der technischen Frage der Resektabilität von Metastasen haben Kriterien der Tumorbiologie einen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate. Bei Pat. mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms wurden verschiedene Modelle zur Berechnung und zur prognostischen Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Weit verbreitet ist die Anwendung der Kriterien nach Fong [21], siehe [Tabelle 5](#). Sie beruhen auf Daten primär chirurgisch behandelter Pat. ohne perioperative medikamentöse Tumortherapie. Der Risiko-Score unterstützt eine Nutzen-Risiko-Abschätzung. Er ist kein statisches Instrument zur Festlegung von Kontraindikationen. Neuere retrospektive Analysen zeigen, dass diese Kriterien auch bei Resektion nach perioperativer Chemotherapie Gültigkeit besitzen [22].

**Tabelle 5: Risiko - Score [19]**

<ul style="list-style-type: none"><li>• nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose</li><li>• krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen &lt; 12 Monate</li><li>• &gt; 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung</li><li>• CEA präoperativ &gt; 200 ng / ml</li><li>• größter Metastasendurchmesser &gt; 5 cm in der präoperativen Bildgebung</li></ul>		
Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, ein Score fasst dies zusammen:		
Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in % [15, 16]
0	niedrig	60 - 75
1 - 2	intermediär	40 - 45
3 - 5	hoch	15 - 30

Entscheidungen über die Resektabilität von Leber- und Lungenmetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen. Details zur Resektabilität und zur Operationstechnik sind in Kapitel [6.2.1.2](#) dargestellt.

#### 6.1.4.1.2 Resektion von Lebermetastasen

Die Resektion der Metastasen ist zentraler Bestandteil des kurativen Konzeptes. Eine einheitliche Festlegung von Kriterien für die Resektabilität von Lebermetastasen gibt es nicht. Folgende Bedingungen sollten erfüllt sein:

- Ausschluss nicht resektabler, extrahepatischer Metastasen
- > 30 % funktionsfähiges, residuales Lebergewebe postoperativ
- ausreichender Sicherheitsabstand zu kritischen Lebergefäßen
- keine hepatische Insuffizienz, keine Leberzirrhose Child B oder C
- ECOG 0 - 2
- keine schwere Komorbidität

Entscheidungen über die Resektabilität von Lebermetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Standard bei der lokalen Therapie von Lebermetastasen ist die offene chirurgische Resektion mit oder ohne perioperative medikamentöse Tumorthherapie. Die laparoskopische Resektion reduziert die Morbidität ohne Einfluss auf die 90-Tage-Mortalität. Weniger invasive, ablativere Verfahren sind die Radiofrequenzablation, die Lasertherapie oder die stereotaktische Bestrahlung. Für diese Behandlungsformen liegen nur sehr wenige Daten zum Gesamt-Überleben vor. Vergleichende, randomisierte Studien zur onkologischen Gleichwertigkeit dieser Therapieansätze gibt es nicht. Sie werden bei kurativen Konzepten außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

#### **6.1.4.1.3 Resektion von Lungenmetastasen**

Isolierte Lungenmetastasen sind seltener. Die Kriterien für die Resektabilität von Lungenmetastasen sind nicht eindeutig definiert. Folgende Bedingungen sollten erfüllt sein:

- Ausschluss nicht resektabler, extrapulmonaler Metastasen
- R0 Resektion möglich
- ausreichendes pulmonales Residualvolumen postoperativ
- ECOG 0 - 2
- keine schwere Komorbidität

Entscheidungen über die Resektabilität von Lungenmetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Standard bei der lokalen Therapie von Lungenmetastasen war die offene chirurgische Resektion. Eine Alternative sind minimal invasive Resektionen mittels Video-unterstützter Thorakoskopie (wobei hierbei der intraoperative Ausschluss okkulturer Lungenmetastasen kritisch zu bewerten ist) oder radiotherapeutische Verfahren (wie die SBRT).

#### **6.1.4.1.4 Perioperative medikamentöse Tumorthherapie primär resektabler Metastasen**

Indikation und optimale Behandlungsschemata der perioperativen medikamentösen Tumorthherapie sind nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen und müssen im Einzelfall und unter Berücksichtigung der Tumorbiologie im Tumorboard diskutiert werden. Die Möglichkeit der Behandlung im Rahmen einer Studie sollte überprüft werden.

Als medikamentöse Tumorthherapie bei resektablen Lebermetastasen kann basierend auf den Daten der Phase III EORTC 40983 Intergroup Studie eine perioperative Therapie mit FOLFOX, jeweils 3 Monate prä- und postoperativ, eingesetzt werden. Daten, die den Einsatz einer molekular gezielten Therapie in der Situation resektabler Metastasen rechtfertigen, existieren indes nicht. Der Einsatz von Cetuximab in diesem Behandlungssetting hat die Therapieergebnisse sogar verschlechtert. FOLFOX perioperativ sollte tendenziell eher Pat. mit einem höheren Risiko angeboten werden bzw. Pat., bei denen nach interdisziplinärer Abstimmung ein „biologisches Fenster“ zur Beobachtung der Tumorbiologie sinnvoll erscheint.

Wenn eine perioperative Chemotherapie nicht erfolgt/realisiert wurde, kann postoperativ eine Chemotherapie, ebenfalls präferenziell mit einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin, erfolgen. Insbesondere in Situationen, in denen ein niedriges Rezidivrisiko nach Metastasenresektion anzunehmen ist, erscheint eine additive bzw. „sekundär adjuvante“ Chemotherapie aufgrund der



insgesamt geringen Effekte auf Überlebensparameter verzichtbar. Neuere Daten aus einer randomisierten japanischen Studie zeigten zwar eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine 6-monatige Chemotherapie mit FOLFOX, jedoch keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben. [23]

#### **6.1.4.2 Konversionstherapie potentiell resektabler Metastasen**

Durch eine sogenannte Konversionstherapie kann die Gruppe der Pat. mit potentiell resektablen Metastasen vergrößert werden. Ziel dieser Therapie ist es, durch Verkleinerung (Downsizing) der Metastasen eine technische Resektabilität zu erreichen. Entsprechend werden Therapieprotokolle mit hohen Ansprechraten und der Chance auf größere volumetrische Schrumpfung der Metastasen empfohlen. In randomisierten und nicht-randomisierten Phase-II Studien wurden Zweifachkombinationen plus Antikörper oder Dreifachkombinationen ± Antikörper aus der palliativen Situation eingesetzt, siehe Kapitel 6.2.3 und Kapitel 6.1.4.3. Die UNICANCER PRODIGE 14 Studie, die als Konversionstherapie Doublet versus Triplet, jeweils + mAb (Maßgabe des RAS Status) randomisiert überprüft hatte, fand keine statistisch signifikante Verbesserung der R0/R1 Resektionsraten; auch krankheitsfreies und Gesamtüberleben waren nicht signifikant unterschiedlich [24]. In der kleineren OLIVIA Studie (80 Pat.) [25] mit klarer definierten und hinsichtlich Irresektabilität strengeren Einschlusskriterien fand sich indes ein Benefit für eine Triplet Therapie + Bevacizumab versus FOLFOX + Bevacizumab. Diese Ergebnisse bestätigten sich jüngst in einer auf dem ASCO 2022 vorgestellten holländischen Studie für die Gruppe der RAS oder BRAF mutierten bzw. rechts-hemikolischen Tumoren [26]. Insofern sollte im Einzelfall im Tumorboard entschieden werden, ob Triplet + mAb oder Doublet + mAb zum Einsatz kommen sollte. In der VOLFI Studie, einer randomisierten Phase II Studie, führte bei tendenziell jüngeren Pat. die Addition von Panitumumab zu einer Dosis-reduzierten Chemotherapietriplette zwar zu hohen Remissionsraten und konsekutiv verbesserten Resektionsraten [27]. Die erstmals auf dem ASCO 2022 vorgestellte randomisierte Phase III „Triplette“ Studie jedoch zeigte keinen Benefit hinsichtlich der Resektionsraten für die FOLFOXIRI + Panitumumab Therapie im Vergleich mit einer Doublette + Panitumumab [28].

In Studien mit unselektierten Pat. waren zwischen 5 und 25%, bei ausschließlicher Lebermetastasierung bis zu 40%, der initial nicht resektablen Pat. in der Folge sekundär resektabel. Empfohlen wird eine Therapiedauer von 2 bis 4, ggf. auch bis zu 6 Monaten, in Abhängigkeit vom Ansprechen. Nach Erreichen der technischen Operabilität sollte die Operation baldmöglichst erfolgen, nicht erst nach Erreichen der maximalen Remission. So kann eine Verstärkung der Lebertoxizität mit konsekutiver Steigerung der chirurgischen Morbidität vermieden werden. Bei einer Konversionstherapie sollte alle 8-10 Wochen ein Restaging durchgeführt werden mit Diskussion der CT- oder MRT Bilder in der interdisziplinären Tumorkonferenz. Die Operation sollte 4 Wochen nach Ende der medikamentösen Tumorthherapie durchgeführt werden, bei Bevacizumab-haltiger Therapie nach 6 Wochen. Der Stellenwert einer Fortsetzung der Chemotherapie nach einer R0 oder R1 Resektion, im Sinne einer Komplettierung der Chemotherapie über 6 Monate gesamter Therapiedauer, ist nicht gesichert. Wichtige Faktoren sind auch die Toxizität der bisherigen Therapie und die Komorbidität sowie das histopathologische Ansprechen. Der zusätzliche Stellenwert lokal wirksamer Therapieverfahren bei R1 Resektion ist Gegenstand klinischer Studien.

#### **6.1.4.3 Therapie primär nicht resektabler Metastasen**

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Pat. Fernmetastasen auf. Die Rückfallrate ist am höchsten in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose, nach mehr als 5 Jahren sind Rückfälle selten. Bei einer Subgruppe von Pat. ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich, siehe Kapitel 6.1.4.1 „Stadium IV mit

resektablen Metastasen“ und Kapitel [6.1.4.2](#) „Stadium IV mit Metastasen nach Konversionstherapie“.

Bei der Mehrzahl der Pat. im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ und beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten supportiver Maßnahmen sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombinationen werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Entscheidend sind:

- mit den Pat. festgelegte Behandlungsziele
- bisheriger Verlauf der Erkrankung
- Biologie der Erkrankung, z. B. *RAS*- und *BRAF*-Mutations- und *BRAF*-Status sowie Lokalisation des Primärtumors
- vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie
- therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität
- erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität

Biologische Testverfahren für die Auswahl der optimalen Therapie, z. B. Gensignaturen oder in-vitro Sensitivität, sind bisher nicht ausreichend prospektiv validiert. Auch das Monitoring mittels der Bestimmung zirkulierender Tumorzellen oder zirkulierender DNS ist kein Standardverfahren.

#### **6.1.4.3.1 Induktionstherapie**

Die Ziele der Induktionstherapie sind abhängig vom Status der Erkrankung (siehe Kapitel [6.1.4](#)) und von der Komorbidität. Der Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

Bei Pat., die aufgrund ihres Allgemeinzustands (keine schwere Komorbidität) eine intensive Chemotherapie erhalten können, kann diese durchgeführt werden als

- Doublet (Zweifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus ein weiteres Zytostatikum (Irinotecan oder Oxaliplatin) oder
- Triplet (Dreifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus Irinotecan und Oxaliplatin.
- Die Hinzunahme eines monoklonalen Antiköpers zur Kombinationschemotherapie steigerte in vielen Studien die Remissionsraten, das progressionsfreie Überleben, teilweise auch das Gesamtüberleben. Durch die Kombination von Chemotherapie und Antikörpern kann eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von etwa 10 Monaten und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 30 Monaten erreicht werden [[29](#), [30](#)]. Aufgrund des Wirkmechanismus der Anti-*EGFR*-Antikörper orientiert sich die Wahl der Medikamente am *RAS*- und *BRAF*-Mutationsstatus sowie am Sitz des Primärtumors.

Anti-*EGFR*-Antikörper wurden in Kombination mit Doublet-Chemotherapie getestet, siehe Kapitel [6.1.4.3.1.1](#). Daten zur Triplet-Chemotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab lagen bis vor Kurzem aus kleineren randomisierten Studien mit selektierten Pat. vor. Die Triplete Studie hat unlängst gezeigt, dass die Kombination mit einer Triplette der Kombination mit einem Doublet nicht überlegen ist [[28](#)]. In Kombination mit Bevacizumab führt die Triplet-Chemotherapie zu einem längeren progressionsfreien Überleben (PFÜ/PFS) als ein Doublet + Bevacizumab [[30](#)]. Eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression, damit ggf. zu Symptomatik und erneuter intensiver Therapie, ist auch für Pat. in eindeutig palliativer Indikation ein klinisch relevantes Therapieziel.

Eine bessere Effektivität der Triplet-Chemotherapie im Vergleich zur Doublette hat sich für Pat. mit *BRAF-V600E*-mutierten Tumoren in einer Metaanalyse nicht bestätigt [31]. In der FIRE 4.5 Studie zeigte die Addition von Cetuximab zu einer Chemotherapie-Triplette darüber hinaus für Pat., deren Tumor eine *BRAF*-Mutation zeigt, keinen Benefit im Vergleich mit einer Triplette plus Bevacizumab [32]. Insofern erscheint für diese Pat. derzeit eine Doublet-Chemotherapie mit Angiogenesehemmer eine sinnvolle Primärtherapie (z.B. FOLFOX/CAPOX + Bevacizumab).

Das Zurückhalten bzw. „Reservieren“ von Medikamenten für eine eventuelle Zweitliniensequenz- oder Eskalationstherapie wird aufgrund des Verlusts von 25-30% Pat. pro Therapielinie nicht empfohlen.

#### 6.1.4.3.1.1 RAS Wildtyp (RASwt)

Die intakte Signalübertragung über die *RAS* Moleküle ist Voraussetzung für die Wirksamkeit der Anti-*EGFR*-Antikörper Cetuximab und Panitumumab. Pat. mit Tumoren, in denen eine Mutation in einem der *RAS*-Gene nachgewiesen wurden, (d. h. *KRAS* Exon 2-4 und *NRAS* Exon 2-4), sollen nicht mit einem der Anti-*EGFR*-Antikörper behandelt werden.

Die Frage, ob bei Pat. mit *RAS* Wildtyp primär ein Anti-*EGFR*-Antikörper eingesetzt werden sollte, wurde in randomisierten Studien untersucht. Dabei wurde die Sequenz Doublet + Cetuximab versus Doublet + Bevacizumab in der Erstlinie einschließlich einem im Protokoll vorgesehenen Crossover zu dem jeweils anderen Antikörper bei Rezidiv/Refraktarität eingesetzt. In der ersten Studie [29] fand sich eine signifikant längere Überlebenszeit für die Sequenz Cetuximab in der Erstlinie, gefolgt von Bevacizumab in der Zweitlinie, mit einer Hazard Ratio von 0,7. In einer zweiten Studie [33] konnte dieser Unterschied nicht nachvollzogen werden, siehe auch Stellungnahme der AIO [34]. Diese Daten sind mittlerweile vor dem Hintergrund der „sidedness“-Debatte weniger relevant. In einer gepoolten Analyse von sechs prospektiven Studien wurde der Einfluss der rechtshemikolischen Lage des Primärtumors, d. h. proximal/oral der Flexura coli sinistra, versus der linkshemikolischen Lage, d. h. distal/aboral auf die Therapieergebnisse bei Pat. mit einem *RASwt*-Tumor untersucht [20]. Hier zeigte sich zum einen eine signifikant schlechtere Prognose für Pat. mit rechtshemikolischem Primärtumor hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Zum anderen fand sich für Pat. mit linkshemikolischem Primärtumor ein deutlicher Benefit durch die Therapie mit Anti-*EGFR*-Antikörpern gegenüber dem Kontrollarm mit Chemotherapie +/- Bevacizumab (Hazard Ratio 0,75 für Gesamtüberleben; 0,78 für progressionsfreies Überleben). Pat. mit Tumorsitz im rechten Hemikolon hatten trotz *RASwt* keinen Benefit von der Gabe von Anti-*EGFR*-Antikörpern hinsichtlich progressionsfreiem- und Gesamtüberleben. Für die Erstlinientherapie von Pat. mit einem *RASwt* Tumor und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon wird derzeit die Kombination aus Anti-*EGFR*-Antikörper und Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei Pat. mit *RASwt* und einem rechtsseitigen Sitz des Primärtumors besteht kein Nutzen eines Anti-*EGFR*-Antikörpers gegenüber einer Chemotherapie oder einer Bevacizumab-Kombination in der Erstlinientherapie [34].

#### 6.1.4.3.1.2 RAS Mutationen

Bei Pat. mit definierten *RAS*-Mutationen sollte in der Erstlinientherapie Bevacizumab als monoklonaler Antikörper eingesetzt werden. Eine Kombination der Chemotherapie mit Bevacizumab führte gegenüber einer alleinigen Chemotherapie zu signifikanten Verbesserungen der Remissionsraten und des progressionsfreien Überlebens, in einigen Studien auch der Gesamtüberlebenszeit. Die Kombination mit einem Triplet (5-FU, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin) führt im Vergleich zu einem Doublet (5-FU, Folinsäure, Irinotecan) zu etwas höheren Remissionsraten und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [24].

#### 6.1.4.3.1.3 MSI high/dMMR

Für Pat., in deren Tumorgewebe eine Mikrosatelliteninstabilität vorliegt, wurde in der KEYNOTE-177 Studie Pembrolizumab mit verschiedenen „Standard of care“ Regimen verglichen. Hierbei zeigte sich eine klinisch bedeutsame und signifikante Verlängerung des PFS (Hazard ratio 0.6 (0.45 - 0.80)) bei deutlich reduzierter Toxizität (22% statt 6% Grad 3-4 Nebenwirkungen). Das Gesamtüberleben (als sekundärer Endpunkt) ist klinisch relevant, jedoch statistisch nicht signifikant verlängert (bei hoher Rate an „cross-over“ innerhalb und außerhalb der Studie). Pembrolizumab ist seit Februar 2021 von der EMA für die Therapie von metastasierten kolorektalen Tumoren, die eine MSI aufweisen, zugelassen. Der Nachweis der MSI kann immunhistochemisch erfolgen [35].

#### **6.1.4.3.2 Erhaltungstherapie**

Bei der Entscheidung über eine Erhaltungstherapie werden die mögliche Verlängerung der progressionsfreien- und der Gesamtüberlebenszeit unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen gegen eine therapiefreie Zeit unter engmaschiger Beobachtung und Einleitung der erneuten Therapie bei Krankheitsprogress abgewogen.

In randomisierten Studien nach einer Doublet-Induktion mit Oxaliplatin plus Bevacizumab führte eine Erhaltungstherapie mit einem Fluoropyrimidin + Bevacizumab zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression im Vergleich zu einer watch-and-wait Strategie. Die Monotherapie mit Bevacizumab wird nicht empfohlen. Pat., die eine Therapieunterbrechung wünschen bzw. bei denen diese sinnvoll erscheint, kann demnach ohne signifikante Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer 6-monatigen Therapie zu einer Pause geraten werden. Auf die signifikant kürzere, progressionsfreie Überlebenszeit sollte hingewiesen werden. Engmaschige Verlaufskontrollen werden in dieser Situation empfohlen. Eine unmittelbare Re-Induktion nach erster Progression unter einer Erhaltungstherapie ist nur bei der Minderheit der Pat. durchführbar. Dennoch sollte die Re-Induktionstherapie im weiteren Gesamttherapieverlauf unbedingt berücksichtigt werden, siehe Kapitel 6.1.4.3.3.

Eine ausführliche Darstellung der drei großen, randomisierten Studien zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab findet sich in der Stellungnahme der AIO [36].

Da in allen Studien Oxaliplatin-haltige Induktionstherapien untersucht wurden, ist unklar, ob die beschriebenen Ergebnisse auf eine Irinotecan-haltige Induktion übertragbar wären.

Was die Erhaltungstherapie mit *EGFR*-Inhibitoren angeht, so wird nach Daten der PANAMA Studie nach einer 3-monatigen Induktionstherapie die Fortführung von 5-FU und dem Anti-*EGFR*-Antikörper empfohlen [37]. Die Nicht-Unterlegenheit einer Erhaltung mit einer Panitumumab Monotherapie versus Panitumumab + 5-FU wurde in einer italienischen randomisierten Studie nicht gezeigt, so dass eine Monotherapie mit Anti-*EGFR*-Antikörper allein nicht als Erhaltungstherapie empfohlen wird [38]. Es kann anhand der bisher publizierten Studien jedoch bislang keine Aussage gemacht werden, wann und inwiefern bei Pat., die eine Anti-*EGFR*-Antikörper Therapie erhalten, Therapiepausen erfolgen können, so dass hierüber im Einzelfall entschieden werden muss.

#### **6.1.4.3.3 Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie**

Für Pat., deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel, dem *BRAF*- sowie dem *RAS*-Status und dem MSI-Status bestimmt. Die Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie erfolgt individualisiert. Folgende Grundsätze sollten Beachtung finden:

- Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden.
- Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden.
- Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden.
- Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamt-Überlebenszeit.
- Für Pat., die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierenden Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Pat., die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.
- Ramucirumab oder Aflibercept sollten bei Pat. mit einem nur kurzen first line PFS unter einer Bevacizumab-haltigen Therapie präferiert werden.
- Pat. mit *RAS* Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen Anti-*EGFR*-Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus Anti-*EGFR*-Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.
- Cetuximab und Panitumumab sollten bevorzugt in der first line Therapie eingesetzt werden. Wenn ein erstmaliger Einsatz bei Chemotherapie-refraktären Pat. erfolgt, so sind beide Substanzen äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata stellt keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa. Eine Re-Challenge von Cetuximab oder Panitumumab sollte nur bei Pat. erfolgen, bei denen im Rahmen einer liquid biopsy keine *RAS* (und/oder *BRAF* Mutationen) nachweisbar sind.
- Bei Pat. mit *BRAF-V600E*-Mutation führt der zulassungskonforme Einsatz einer Kombination aus Encorafenib und Cetuximab in der Zweit- und Drittlinientherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens.
- Nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie kann bei Pat. mit MSI-Tumoren zulassungskonform die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab eingesetzt werden [39].
- Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und monoklonalen Antikörper führen der orale Multikinase-Inhibitor Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Für Pat. mit *HER2*-Positivität (insbesondere nach anti-*EGFR* Therapie und bei linksseitigen Tumoren) besteht eine Therapieoption mit Trastuzumab/Lapatinib, Trastuzumab/Pertuzumab oder Trastuzumab-Deruxtecan. Zulassungen dieser Medikamente für diese Behandlungssituation stehen aber aus; siehe [Zulassung Kolorektales Karzinom](#).
- Pat., deren Tumor eine *NTRK* Fusion aufweist, können zulassungskonform mit den Tyrosinkinasehemmern Larotrectinib und Entrectinib behandelt werden.

Für alle Phasen der medikamentösen Tumorthherapie gilt, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen regelmäßig, d. h. bei jedem Therapiezyklus, durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laboranalysen überwacht werden sollte. Das Ansprechen auf die medikamentöse

Tumorthherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

#### **6.1.4.3.4 Lokale Therapie bei Oligometastasierung**

Auch in der palliativen Situation kann eine lokale Therapie von Metastasen, vor allem von Lebermetastasen, sinnvoll sein. Entscheidungen über systemische versus lokale Maßnahmen und ggf. über Sequenz- bzw. Kombinationstherapien sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Für die lokale Therapie von irresektablen Lebermetastasen sind unterschiedliche Verfahren vornehmlich in Fallserien beschrieben worden. Am besten evaluiert ist die intraarterielle Leberperfusion. Im Vergleich zur intravenösen Therapie mit 5-FU/Folinsäure führt sie zu höheren Remissionsraten, aber nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Besser belegt ist die Wirkung der systemischen Chemotherapie [40].

Weitere Ansätze sind Radiofrequenzablation, Lasertherapie, stereotaktische Radiotherapie oder SIRT (selective internal radiation therapy). Randomisierte klinische Studien zum Vergleich dieser Methoden mit medikamentöser Tumorthherapie liegen bislang kaum vor. Als ergänzende Maßnahmen zur systemischen Chemotherapie sind sie im Einzelfall zu prüfen. Die zusätzliche Durchführung einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT) in Verbindung mit einer Erstlinienchemotherapie zeigte in einer großen, gepoolten ITT-Analyse weder einen Einfluss auf das progressionsfreie noch auf das Gesamtüberleben, und wird daher nicht empfohlen [41]. Die Indikationsstellung soll in der interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung des Gesamtherapiekonzepts und der potenziellen, z. T. erheblichen Toxizität besprochen werden.

#### **6.1.4.3.5 Peritonealkarzinose**

Die mittlere Überlebenszeit von Pat. mit nachgewiesener Peritonealkarzinose ist signifikant schlechter als bei anderen Metastasenmanifestationen. Dennoch zeigte sich in der PRODIGE-7 Studie bei Pat. mit einer isolierten Peritonealkarzinose für die Kombination aus systemischer Chemotherapie und zytoreduktiver chirurgischer Intervention (CRS) ein medianes Gesamtüberleben von 41 Monaten. In dieser randomisierten Studie (CRS +/-HIPEC) konnte allerdings der Zusatznutzen durch eine ergänzende hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) mit Oxaliplatin nicht gezeigt werden [42]. Insofern kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine HIPEC mit Oxaliplatin nach einer CRS nicht mehr empfohlen werden. Die alleinige zytoreduktive Chirurgie kann als eine Basis-Standardtherapieoption an spezialisierten Zentren angesehen werden. Die Kriterien sind guter Allgemeinzustand, lokalisierte und ausschließlich peritoneale Metastasierung (PCI max. 15), sowie potenzielle CC0-Resektabilität. Bezüglich der Indikation zur HIPEC besteht derzeit kein Konsens, sie sollte entweder im Rahmen klinischer Studien oder als Individualentscheidung unter Verwendung von Mitomycin C über 60-90 Minuten erfolgen.

## **6.2 Therapiemodalitäten**

### **6.2.1 Operation**

#### **6.2.1.1 Primärtumor**

Standard ist die Mesorektumexzision mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets, technisch in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms:



- unteres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\geq 2$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- mittleres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\geq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- oberes Rektumdrittel: partielle Mesorektumexzision (PME) mit einem minimalen distalen Abstand  $\geq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand

### 6.2.1.2 Operativer Zugang

Standard ist die offene Operationstechnik. Eine Alternative ist die laparoskopische Operation. Vorteil der offenen Operation ist die kürzere Operationszeit und die kürzere Lernkurve seitens des Chirurgen. Wesentliche Vorteile der laparoskopischen Operation sind das bessere kosmetische Ergebnis und der frühere postoperative Kostenaufbau. Im Rahmen der Fast Track Chirurgie, die für die offene und laparoskopische Rektumchirurgie angewandt wird, sind die Vorteile der laparoskopischen Chirurgie wie schnellere Mobilisation und kürzerer Krankenhausaufenthalt kaum noch signifikant. Die laparoskopische Operation kann in spezialisierten Zentren, am besten unter Studienbedingungen, durchgeführt werden [43].

### 6.2.1.3 Besondere Situationen

Besondere lokale Situationen sind Ileus, Tumorperforation, Darmperforation oder Infiltration in benachbarte Organe. Bei diesen Pat. ist das Rektumkarzinom in der Regel lokal fortgeschritten, so dass die Resektion im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes positioniert ist. Bei Pat. mit hereditärer Erkrankung sind die Art der genetischen Belastung, Voroperationen und das Gesamtkonzept der Betreuung zu berücksichtigen.

Art und Ausmaß der Resektion werden durch die Lokalisation, die versorgenden Gefäße und das hierdurch definierte Lymphabflussgebiet vorgegeben. Die Operationstechnik ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors, siehe [Tabelle 4](#).

## 6.2.2 Strahlentherapie

Strahlentherapie führt zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivs für Lokalrezidive. Optionen sind eine präoperative Bestrahlung mit 25 Gy über 5 Tage, oder die Kombination einer Bestrahlung mit 50,4 Gy mit einem Fluoropyrimidin, siehe [Kapitel 6.1.2.2](#)

In den größeren, randomisierten Studien dokumentierte Akutnebenwirkungen der kurzzeitigen, präoperativen Bestrahlung waren Diarrhoe (20%), Dermatitis (5%), Zystitis (2%) und postoperative Wundheilungsstörungen [44]. Langfristige Nebenwirkungen betrafen die anale Sphinkterfunktion mit erhöhter Stuhlfrequenz (20 vs 8%) und Inkontinenz (50 vs 24%) [45]. In der randomisierten, niederländischen Studie lag die Rate sekundärer Neoplasien nach 12 Jahren höher als in der Kontrollgruppe (14 vs 9%) [46].

Nebenwirkungen der kombinierten Radiochemotherapie (50,4 Gy, infusionales 5-FU) im CTCAE Grad 3/4 waren Diarrhoe (15%), Dermatitis (13%) und Hämatoxizität (7%).

## 6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen

### 6.2.3.1 Aflibercept

**Aflibercept** ist ein rekombinantes, antiangiogenetisch wirksames Fusionsprotein. In der Zulassungsstudie wurde bei Pat., die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierter Therapie behandelt worden waren, durch die Zugabe von Aflibercept zu FOLFIRI die Hazard Ratio signifikant verbessert. Das Gesamtüberleben wurde um 1,4 Monate verlängert. Auch die progressionsfreie Überlebenszeit und die Ansprechrate waren im Aflibercept-Arm besser. Substanzspezifische Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 entsprechen denen antiangiogen wirksamer Substanzen: Hypertonie (+17,8%), Blutungen (+1,3%) (insbesondere Epistaxis), arterielle (+1,3%) und venöse Thromboembolien (+1,6%) sowie Proteinurie (+6,6%). Seltene kritische Komplikationen sind arterielle thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

### 6.2.3.2 Bevacizumab

**Bevacizumab** ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. In Kombination mit 5-FU / Folinsäure, Capecitabin, Irinotecan oder Oxaliplatin werden Remissionsraten um 50% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht. In Kombination mit Irinotecan und 5-FU Bolus-Protokollen wurde auch eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit erreicht. Bevacizumab ist sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie effektiv. Eine Fortsetzung der Bevacizumab-Therapie über den Progress hinaus führte in zwei randomisierten klinischen Studien zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In der größeren Studie wurde eine signifikante Verbesserung der Hazard Ratio auf 0,81 erreicht. Im Median war die Gesamtüberlebenszeit um 1,4 Monate verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltener kritische Komplikationen sind arterielle thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

### 6.2.3.3 Capecitabin

Basismedikament in der medikamentösen Tumorthherapie von Pat. mit kolorektalem Karzinom ist **5-Fluorouracil**. Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das enzymatisch durch den Tumor zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien war es mindestens so effektiv wie die 5-FU Bolus / Folinsäure Therapie. In der Monotherapie werden Remissionsraten bei bis zu 25%, in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei bis zu 45% der Pat. erzielt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom. Die Kombination von Protonenpumpen-Inhibitoren mit einer Capecitabin-haltigen Therapie sollte vermieden werden, da in mehreren retrospektiven Untersuchungen negative Effekte auf die Capecitabin-Wirksamkeit nachweisbar waren. Vor einer 5-FU haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Gen-Loci ausgeschlossen werden [48].

### 6.2.3.4 Cetuximab

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor. Die Remissionsrate als Monotherapie in der Zweitlinie liegt bei 8%. In der Erstlinientherapie bei Pat. mit KRAS Wildtyp werden Remissionsraten von 55-65% erzielt, jeweils in Kombination mit 5-FU / Folinsäure und Irinotecan oder Oxaliplatin. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird verlängert. Die Daten zum Gesamtüberleben sind uneinheitlich. Pat. mit definierten RAS-Mutationen (KRAS Gene Exon 2-4, NRAS Gene Exon 2-4) haben keinen Nutzen von der Therapie und in einigen Chemothera-



piekombinationen sogar einen Trend zu kürzerer Überlebenszeit. Da es Hinweise auf eine bislang nicht verstandene negative Interaktion mit Capecitabin und Bolus 5-FU Protokollen gibt, wird die Kombination von Cetuximab mit oralen Fluoropyrimidinen und Bolus 5-FU Protokollen nicht empfohlen. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftrat, waren eine akneiforme Dermatitis und Infusionsreaktionen. Eine prophylaktische Therapie der akneiformen Dermatitis sollte mit Doxycyclin oder Minocyclin erfolgen. Eine zusätzliche prophylaktische Lokalthherapie mit Vitamin K1 Creme (Reconval K1) kann bei Frauen erwogen werden. Medikamente zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen sind Kortikosteroide und H1-Blocker. Die zweiwöchentliche Gabe (500 mg/m<sup>2</sup>) war der wöchentlichen Cetuximab-Gabe (400 / 250 mg/m<sup>2</sup>) in einer randomisierten Studie gleichwertig.

#### **6.2.3.5 Encorafenib**

**Encorafenib** ist ein oraler hochselektiver RAF-Kinase-Inhibitor. In Kombination mit Cetuximab verlängert es die Überlebenszeit bei BRAF-V600E-mutierten KRK nach der Erstlinientherapie gegenüber einer Chemotherapie plus Cetuximab. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie waren Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und akneiforme Dermatitis, davon schwerwiegend ( $\geq$  Grad 3) Fatigue (4%), Anämie (4%) und Diarrhoe (2%). Eine weitere typische Nebenwirkung ist das palmar-plantare Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES) bei 4% der Pat. (bei <1% schwerwiegend) [49].

#### **6.2.3.6 5-Fluorouracil**

**5-Fluorouracil** kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumorthherapie von Pat. mit kolorektalem Karzinom vor. Das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis hat die intravenöse Dauerinfusion über 24 - 48 Stunden nach einer vorherigen Gabe von Folinsäure. Die Remissionsraten betragen bis zu 30%. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Diarrhoe und Stomatitis. Pat. mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie, neutropenischem Fieber, schwerer ulzeröser Mukositis u. a. Vor einer 5-FU-haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Gen-Loci ausgeschlossen werden [48].

#### **6.2.3.7 Ipilimumab**

Ipilimumab ist ein Medikament aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper. Es blockt den inhibitorischen T-Zell-Regulator CTLA-4 und verstärkt dadurch die autologe Immunantwort. Es ist zugelassen in Kombination mit Nivolumab nach Vorbehandlung und Therapieversagen mit/unter einer fluoropyrimidinhaltigen Kombinationschemotherapie für Pat. im Stadium IV mit MSI-H/dMMR. Die Gesamtansprechrate (ORR) unter dieser Kombination lag in der Zulassungsstudie Checkmate-142 bei 55%, Überlebensraten nach 9 und 12 Monaten lagen bei 87% und 85%. Bei 32% der Pat. kam es zu therapieassoziierten Grad 3/4 Toxizitäten: Erhöhung von AST und/oder ALT (11%), Erhöhung der Lipase (4%), Anämie (3%), Kolitis (3%).

#### **6.2.3.8 Irinotecan**

**Irinotecan** ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor. In Kombination mit 5-FU/Folinsäure betragen die Remissionsraten 40-50%. Das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit werden gegenüber einer Fluoropyrimidin-Therapie signifikant verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

### **6.2.3.9 Nivolumab**

**Nivolumab** ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Es ist zugelassen in Kombination mit Ipilimumab nach Vorbehandlung und Therapieversagen mit/unter einer Chemotherapie für Pat. im Stadium IV mit MSI-H/dMMR, nach einer Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen. Die Gesamtansprechrate (ORR) unter dieser Kombination lag in der Zulassungsstudie Checkmate-142 bei 55%, Überlebensraten nach 9 und 12 Monaten lagen bei 87% and 85%. Bei 32% der Pat. kam es zu therapieassoziierten Grad 3/4 Toxizitäten: Erhöhung von AST und/oder ALT (11%), Erhöhung der Lipase (4%), Anämie (3%), Kolitis (3%).

### **6.2.3.10 Oxaliplatin**

Oxaliplatin ist ein Platinderivat. Es ist hoch wirksam in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-FU/Folinsäure, Capecitabin). In der Erstlinientherapie steigert es die Remissionsraten auf 40-60% und verlängert das progressionsfreie Überleben gegenüber 5-FU/FS. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, waren Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie. Die intravenöse Gabe von Calcium und Magnesium kann das Polyneuropathie-Risiko nicht reduzieren.

### **6.2.3.11 Panitumumab**

Panitumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF Rezeptor. Bei Pat. mit KRASwt-Tumoren lag die Remissionsrate in der Zweitlinientherapie bei 10% für die Monotherapie und bei 35% für die Kombination mit FOLFIRI nach Versagen von Oxaliplatin ± Bevacizumab. Das Ansprechen auf Panitumumab ist abhängig von Mutationen in den RAS-Genen. In der Zulassungsstudie zeigte sich bei Pat. mit RASwt eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit für die Kombination Panitumumab / Chemotherapie gegenüber dem reinen Chemotherapiearm. Bei Pat., die bei Vorliegen einer Mutation in einem der RAS-Gene mit Panitumumab behandelt worden waren, waren progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit schlechter. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftrat, war eine akneiforme Dermatitis. Eine prophylaktische Therapie der akneiforme Dermatitis sollte mit Doxycyclin oder Minocyclin erfolgen. Eine zusätzliche prophylaktische Lokalthherapie mit Vitamin K1 Creme (Reconval K1) kann bei Frauen erwogen werden.

### **6.2.3.12 Pembrolizumab**

**Pembrolizumab** ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Bei Pat. mit dMMR/MSI KRK führte Pembrolizumab in der Erstlinientherapie zu einer Verbesserung der Überlebenszeit bei einer besseren Verträglichkeit gegenüber einer Doublet-Chemotherapie mit oder ohne VEGFR- bzw. EGFR-Antikörper. Toxizitäten  $\geq$  Grad 3 traten bei 56% der Pat. unter Pembrolizumab und 78% in der Chemotherapie-Gruppe auf. Klinisch relevant ( $\geq$  Grad 3) waren Diarrhoe (6%) und Hypertension (7%), immunvermittelte Hepatitis (3%), Kolitis (3%), Hauttoxizität und Nebenniereninsuffizienz (jeweils 1 %).

### **6.2.3.13 Ramucirumab**

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Zugelassen ist er für die Zweitlinientherapie bei Pat. mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Bei Pat. mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Therapie mit

einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab wurde es in einer Phase-III-Studie in Kombination mit FOLFIRI getestet. Die Hinzunahme von Ramucirumab führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 4,7 auf 5,7 Monate mit einer Hazard Ratio von 0,77 und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 11,7 auf 13,3 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,84. Nebenwirkungen CTCAE Grad 3/4, die in der Zulassungsstudie bei mehr als 5% der mit Ramucirumab in der Kombinationstherapie behandelten Pat. und häufiger als in der Kontrollgruppe auftraten, waren Neutropenie (28%) und Hypertonie (11%). Fatigue (12%) und Diarrhoe (10%) waren nicht signifikant häufiger als in der Chemotherapie-Kontrolle. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Kolorektales Karzinom Zulassung](#) zusammengefasst.

#### **6.2.3.14 Regorafenib**

[Regorafenib](#) ist ein oraler Multikinasehemmer, der die Aktivität multipler Proteinkinasen blockiert, u.a. solcher, die an der Regulation der Tumorangio-genese, der Onkogenese sowie des Mikroenvironments beteiligt sind. Bei Pat. nach Versagen aller etablierten Chemotherapien wurde in zwei Phase-III Studien gezeigt, dass eine Regorafenib-Monotherapie im Vergleich mit Best Supportive Care die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant in der Metaanalyse mit einer Hazard Ratio von 0,76 verbessert. Regorafenib führt bei vielen Pat. zu Therapiebeginn zu symptomatischer Toxizität. Nebenwirkungen CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Regorafenib behandelten Pat. in der Zulassungsstudie und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Fatigue (+6%), Diarrhoe (+4%), Hand-Fuß-Syndrom (+17%) und Hypertonie (+6%). Nebenwirkungen treten im Median nach 14 Tagen auf und erfordern daher zu Therapiebeginn ein engmaschiges Monitoring (z. B. wöchentlich) und ggf. eine konsequente Dosisreduktion. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Kolorektales Karzinom Zulassung](#) zusammengefasst.

#### **6.2.3.15 S1 (Tegafur plus Gimeracil und Oteracil)**

Bei Unverträglichkeit von 5-Fluouracil ist seit 2022 die Substanz S1 durch die EMA zugelassen. Dieser Zulassung liegen mehrere Arbeiten zugrunde, die zeigen, dass S1 gegenüber Capecitabin bzw. 5-FU hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterlegen ist, und dass ein Wechsel von Fluoropyrimidinen auf S-1 aufgrund von Kardiotoxizität oder ausgeprägtem Hand-Fuß-Syndrom sicher durchführbar ist. S1 ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan, mit oder ohne Bevacizumab, für die Behandlung von Pat. mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, bei denen die Behandlung mit einem anderen Fluoropyrimidin nicht fortgesetzt werden kann, weil sich in einem adjuvanten oder metastasierten Setting ein Hand-Fuß-Syndrom oder eine kardiovaskuläre Toxizität entwickelt hat.

#### **6.2.3.16 TAS-102**

TAS-102 ist ein neues orales Zytostatikum. Es besteht aus Trifluridin, einem Thymidin-Analogen, und Tipiracilhydrochlorid, einem Thymidinphosphorylase-Inhibitor. Die zytotoxische Komponente ist Trifluridin; Tipiracil hemmt ihren raschen Abbau. In einer Phase-III-Studie bei rezidivierten oder refraktären Pat. mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach mindestens zwei Standardchemotherapien führte TAS-102 zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,48; Median 0,3 Monate) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68, Median 1,7 Monate). Die Remissionsrate lag bei 1,6%. TAS-102 wird über jeweils 5 Tage in zwei aufeinanderfolgenden Wochen eingenommen, gefolgt von 2 Wochen Pause. Nebenwirkungen CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit TAS-102 behandelten Pat. in der Zulassungsstudie auftraten, waren Neutropenie (38%), Leukozytopenie (21%), Anämie (18%) und Thrombozytopenie (5%). Febrile Neutropenie trat bei 4% der Pat. auf. Diese

Komplikationen erfordern engmaschiges Monitoring des Blutbildes und ggf. eine Dosisreduktion. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Kolorektales Karzinom Zulassung](#) zusammengefasst.

## 7 Rehabilitation

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie von Pat. mit kolorektalen Karzinomen können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Ziele der Rehabilitation sind Schulung in der Stomaversorgung, Wiedererlangung der Kontinenz, Förderung von regelmäßiger physischer Aktivität, Ernährungsschulung, Informationsgewinn zur nicht-medikamentösen Therapie der Chemotherapie-induzierten peripheren Polyneuropathie, Umgang und Überwindung von Rezidivangst und anderen psychoonkologischen Beeinträchtigungen sowie die berufliche Wiedereingliederung.

Die Pat. sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Pat. berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

## 8 Nachsorge

Die Nachsorge von Pat. mit kolorektalem Karzinom erfolgt strukturiert. Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Pat. mit kolorektalem Karzinom kann die intensive, strukturierte Nachsorge zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen [47], siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

Zusätzlich ist nach Abschluss der Primärtherapie eine Koloskopie erforderlich, falls sie präoperativ nicht durchgeführt wurde.

Die Nachsorge erfolgt stadien- und risikoadaptiert, siehe [Tabelle 6](#).

**Tabelle 6: Strukturierte Nachsorge des Rektumkarzinoms**

Untersuchung	Monate 3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X X	X X	X X	X X	X	X X	X	X X		X X		X X		X X		X X
CEA	X X	X X	X X	X X	X	X X	X	X X		X X		X X		X X		X X
Sonographie Abdomen		X		X		X		X				X		X		X
CT Abdomen / Thorax				X X				X X				X X		X		X
Koloskopie		X		X X X										X X		X

Legende:

X Empfehlungen in Deutschland;

X Empfehlungen in Österreich;

X Empfehlungen in der Schweiz

## 9 Literatur

1. Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010
2. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479-2516. DOI:10.1093/annonc/mds236
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage), Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: 01.04.2022
4. Joinpoint Regression Program, Version 4.9.0.0 - March 2021; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
5. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19:335-351
6. Lynch HA, Gatalica Z, Knezetic J. Molecular genetics and hereditary colorectal cancer: resolution of the diagnostic dilemma of hereditary polyposis colorectal cancer, Lynch syndrome, familial colorectal cancer type X and multiple polyposis syndromes. ASCO Educational Booklet, 2009. [http://www.asco.org/ASCOv2/Education+%26+Training/Educational+Book?&vmview=edbk\\_detail\\_view&confID=65&abstractID=39](http://www.asco.org/ASCOv2/Education+%26+Training/Educational+Book?&vmview=edbk_detail_view&confID=65&abstractID=39)
7. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518-527. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70112-2,
8. AWMF S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007oll\\_s3\\_kolorektales-karzinom-krk\\_2019-01](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007oll_s3_kolorektales-karzinom-krk_2019-01)
9. Balmana J, Castells A, Cervantes A. Familial colorectal cancer risk: Rectal cancer. ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010 Suppl 5;21:v78-v81. DOI:10.1093/annonc/mdq169
10. Ghadimi M, Rödel C, Hofheinz R et al. Multimodal treatment of rectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2022 Aug 22
11. Hofheinz RD. Locally advanced rectal cancer - Standards and new multimodality treatment concepts. *Dtsch Med Wochenschr* 2021;146:1478-1487. DOI:10.1055/a-1391-5302
12. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29-42. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30555-6
13. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2363-2376. DOI:10.1056/NEJMoa2201445
14. Wong GG, Ha V, Chu MP et al. Effects of proton pump inhibitors on FOLFOX and CapeOx regimens in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18:72-79. DOI:10.1016/j.clcc.2018.11.001
15. Chu MP, Hecht JR, Slamon D et al. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: secondary analysis of the TRIO-013/LOGiC randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:767-773. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3358

16. Sun J, Ilich AI, Kim CA et al. Concomitant administration of proton pump inhibitors and capecitabine is associated with increased recurrence risk in early stage colorectal cancer patients. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:257-263. DOI:10.1016/j.clcc.2015.12.008
17. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:805-816. DOI:10.1038/s41571-021-00538-5
18. Alberts SR. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:59-8470. DOI:10.1016/j.critrevonc.2012.02.007
19. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-1422. DOI:10.1093/annonc/mdw235
20. Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713-1729. DOI:10.1093/annonc/mdx175
21. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318. DOI:10.1097/0000658-199909000-00004
22. Merkel S, Bialecki D, Meyer T et al. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2009;100:349-357. DOI:10.1002/jso.21346
23. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J et al. JCOG Colorectal Cancer Study Group. Hepatectomy followed by mFOLFOX6 versus hepatectomy alone for liver-only metastatic colorectal cancer (JCOG0603): a phase II or III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3789-3799. DOI:10.1200/JCO.21.01032
24. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S et al. Chemotherapy (doublet or triplet) plus targeted therapy by RAS status as conversion therapy in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2022;126:1264-1270. DOI:10.1038/s41416-021-01644-y
25. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-708. DOI:10.1093/annonc/mdu580
26. Punt CJA, Bond MJG, Bolhuis K et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 40, no. 17\_suppl (June 10, 2022) LBA3506-LBA3506.
27. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37:3401-3411. DOI:10.1200/JCO.19.01340
28. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S et al. Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase III TRIPLETE study by GONO. *J Clin Oncol* 2022 Jun 6;JCO2200839. DOI:10.1200/JCO.22.00839
29. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer



- (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70330-4
30. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306-1315. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9
  31. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38: 3314-3324. DOI:10.1200/JCO.20.01225
  32. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, et al.: Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). *J Clin Oncol* 2021 39:15\_suppl, 3502-3502. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.3502
  33. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al.: Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:2392-2401. DOI:10.1001/jama.2017.7105
  34. Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Wahl der Erstlinientherapie bei Pat. mit RAS Wild-typ: AIO-KRK-0306/FIRE-3-Studie und andere (aktuell: CALGB 80405, PEAK) <https://www.aio-portal.de/stellungnahmen.html>
  35. André T, Shiu KK, Kim TW et al. KEYNOTE-177 investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-2218. DOI:10.1056/NEJMoa2017699
  36. Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Bedeutung der „Maintenance“-Therapie (Erhaltungstherapie nach Induktion): AIO-KRK-0207-Studie und andere (SAKK 41-06, CAIRO-3) 30.06.2013. <https://www.aio-portal.de/stellungnahmen.html>
  37. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S et al. Panitumumab plus fluorouracil and folinic acid versus fluorouracil and folinic acid alone as maintenance therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized PANAMA trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol* 2022;40:72-82. DOI:10.1200/JCO.21.01332
  38. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S et al. Maintenance therapy with panitumumab alone vs panitumumab plus fluorouracil-leucovorin in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1268-1275. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.1467
  39. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-779. DOI:10.1200/JCO.2017.76.9901
  40. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2009, CD007823, Issue 3. DOI:10.1002/14651858.CD007823.pub2
  41. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK et al. FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators, van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18:1159-1171. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30457-6
  42. Quénet F, Elias D, Roca L et al. UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive

- surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:256-266. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30599-4
43. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1324-1332. DOI:10.1056/NEJMoa1414882
  44. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD002102. DOI:10.1002/14651858.CD002102.pub2
  45. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-5650. DOI:10.1200/JCO.2005.08.144
  46. Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-582. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70097-3
  47. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2007, CD002200, Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD002200.pub2
  48. Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase testing prior to treatment with 5-fluorouracil, capecitabine, and tegafur: a consensus paper. *Oncol Res Treat* 2020;43:628-636. DOI:10.1159/000510258
  49. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 2021;39:273-284. DOI:10.1200/JCO.20.02088

## **11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle**

- [Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumorthherapie](#)

## **12 Studienergebnisse**

- [Kolon- und Rektumkarzinom - Studienergebnisse](#)

## **13 Zulassungsstatus**

- [Koloektales Karzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

## **14 Links**

Deutsche ILCO, <https://www.ilco.de/>



## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Dirk Arnold**

Asklepios Tumorzentrum Hamburg  
Asklepios Klinik Altona  
Onkologie und Palliativmedizin, mit Sektionen  
Hämatologie und Rheumatologie  
Paul-Ehrlich-Str. 1  
22763 Hamburg  
[d.arnold@asklepios.com](mailto:d.arnold@asklepios.com)

### **Prof. Dr. med. Markus Borner**

ONCOCARE am Engeriedspital  
Riedweg 15  
CH-3012 Bern  
[markus.borner@hin.ch](mailto:markus.borner@hin.ch)

### **Prof. Dr. med. Gunnar Folprecht**

Universitätsklinikum Carl-Gustav Carus der TU Dresden  
Medizin Klinik und Poliklinik I  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
[gunnar.folprecht@uniklinikum-dresden.de](mailto:gunnar.folprecht@uniklinikum-dresden.de)

### **Prof. Dr. med. B. Michael Ghadimi**

Universitätsmedizin Göttingen  
Klinik f. Allgemein- u. Viszeralchirurgie  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
[mghadimi@med.uni-goettingen.de](mailto:mghadimi@med.uni-goettingen.de)

### **Prof. Dr. med. Ullrich Graeven**

Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach  
Innere Medizin I  
Klinik für Hämatologie, Onkologie  
Viersener Str. 450  
41063 Mönchengladbach  
[ullrich.graeven@mariahilf.de](mailto:ullrich.graeven@mariahilf.de)

### **PD Dr. Birgit Grünberger**

Landesklinikum Wiener Neustadt  
Abteilungsmitglied Abteilung für Innere Medizin, Hämatologie und intern. Onkologie  
Corvinusring 3-5  
A-2700 Wiener Neustadt  
[birgit.gruenberger@wienerneustadt.lknoe.at](mailto:birgit.gruenberger@wienerneustadt.lknoe.at)

### **Prof. Dr. med. Holger Hebart**

Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd  
Zentrum Innere Medizin  
Wetzgauer Str. 85  
73557 Mutlangen  
[holger.hebart@kliniken-ostalb.de](mailto:holger.hebart@kliniken-ostalb.de)

**Prof. Dr. med. Susanna Hegewisch-Becker**

Onkologische Schwerpunktpraxis Hamburg Eppendorf  
Eppendorfer Landstr. 42  
20249 Hamburg  
[hegewisch@hope-hamburg.de](mailto:hegewisch@hope-hamburg.de)

**Prof. Dr. med. Volker Heinemann**

Universität München, Klinikum Großhadern  
III. Medizinische Klinik  
Abteilung Hämatologie und Onkologie  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
[volker.heinemann@med.uni-muenchen.de](mailto:volker.heinemann@med.uni-muenchen.de)

**Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz**

Universitätsmedizin Mannheim  
Mannheim Cancer Center  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
[ralf.hofheinz@umm.de](mailto:ralf.hofheinz@umm.de)

**Dr. Ron Pritzkeleit**

Institut für Krebsepidemiologie  
Krebsregister Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
[ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de](mailto:ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de)

**Prof. Dr. med. Claus Rödel**

Johann-Wolfgang-Goethe Universität  
Universitätsklinikum Frankfurt a. M.  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.  
[Clausmichael.Roedel@kgu.de](mailto:Clausmichael.Roedel@kgu.de)

**PD Dr. med. Holger Rumpold**

Ordensklinikum Linz  
Viszeralonkologisches Zentrum  
Fadingerstr.1  
A-4020 Linz  
[holger.rumpold@ordensklinikum.at](mailto:holger.rumpold@ordensklinikum.at)

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Thaler**

Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH  
IV. Interne Abteilung  
Grieskirchnerstr. 42  
A-4600 Wels  
[josef.thaler@klinikum-wels.at](mailto:josef.thaler@klinikum-wels.at)

**PD Dr. med. Tanja Trarbach**

Reha-Zentrum am Meer  
Unter den Eichen 18  
26160 Bad Zwischenahn  
[t.trarbach@rehazentrum-am-meer.de](mailto:t.trarbach@rehazentrum-am-meer.de)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**  
Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Arnold, Dirk	Asklepios Kliniken Hamburg	<b>Ja</b> Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dome, Pierre Fabre Pharma, Roche, Samsung, Servier, Terumo	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> AstraZeneca, Boston Scientific, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dome, Merck (Darmstadt) Novartis, Pierre Fabre Pharma, Roche, Sanofi, Servier, Terumo Verschiedene CME-Provider	<b>Ja</b> OncoLytics	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Borner, Markus	Kein Arbeitgeber	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Folprecht, Gunnar	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, D	<b>Ja</b> MSD, BMS, Merck, Roche, Takeda, Servier, Astra-Zeneca, Exact Sciences, Janssen, Pierre-Fabre	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> MSD, BMS, Merck, Roche, Takeda, Servier, Astra-Zeneca, Exact Sciences, Janssen, Pierre-Fabre	<b>Ja</b> Merck-Serono	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Ghadimi, B. Michael	Universitätsmedizin Göttingen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Graeven, Ullrich	Kliniken Maria Hilf GmbH Vierseiner Straße 450 41063 Mönchengladbach	<b>Ja</b> Amgen, BMS, MSD	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> MSD	<b>Ja</b> Boehringer Ingelheim	<b>Nein</b>
Grünberger, Birgit		<b>Ja</b> MSD, BMS, Merck, Roche, Novartis, Eli Lilly, Gilead, Daiichi, Amgen, Bayer, Servier, Pierre Fabre	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> MSD, BMS, Merck, Roche, Novartis, Eli Lilly, Gilead, Daiichi, Amgen, Bayer, Servier, Pierre Fabre	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hebart, Holger	Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Hegewisch-Becker, Susanna	HOPE Hämatologisch-Onkologische Praxis Eppendorf Hamburg	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Heinemann, Volker	LMU Klinikum München	<b>Ja</b> Merck, Amgen, Roche, Sanofi, SIRTEx, BMS; MSD, GSK, Seagen, Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Pierre-Fabre, Celgene, Terumo, Oncosil, Seagen, Oncosil	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Merck, Amgen, Roche, Sanofi, SIRTEx, Servier, Pfizer, Pierre-Fabre, AstraZeneca, MSD, BMS, Seagen, NORDIC Pharma	<b>Ja</b> Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Sirtex, Servier	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hofheinz, Ralf-Dieter	Universitätsmedizin Mannheim	<b>Ja</b> Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer, Lilly, medac, Merck, MSD, Pierre Fabre, Roche, Saladax, Sanofi, Servier	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer, Lilly, medac, Merck, MSD, Pierre Fabre, Roche, Saladax, Sanofi, Servier	<b>Ja</b> Deutsche Krebshilfe, DFG, Sanofi	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Pritzkeleit, Ron	Institut für Krebsepidemiologie an der Universität zu Lübeck, Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Rumpold, Holger	Ordensklinikum Linz, Seilserstraße 4 4010 Linz Österreich	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Rödel, Claus	Universitätsklinikum Frankfurt am Main	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Thaler, Josef	Klinikum Wels - Grieskirchen 4600 Wels, Österreich	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten<sup>8</sup></b>
Trarbach, Tanja	Rehazentrum am Meer Klinikum Wilhelmshaven	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Ipsen, Takeda, OMT, AbbVie, Novartis, MSD, Sanofi/Aventis, Amgen, Johnson & Johnson/Janssen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Wörmann, Bernhard	Amb. Gesundheitszentrum der Charité Campus Virchow-Klinikum Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie Augustenburger Platz 1 DGHO e.V. Alexanderplatz 1	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

*Legende:*

<sup>1</sup> - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

<sup>2</sup> - Tätigkeit als Berater\*in bzw. Gutachter\*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>3</sup> - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

<sup>4</sup> - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

<sup>5</sup> - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor\*innen oder Koautor\*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>6</sup> - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter\*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>7</sup> - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

<sup>8</sup> - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft