



Archiviert, nicht die
aktuelle Version der Leitlinie

Kolonkarzinom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen



Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

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

Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	5
2.4 Risikofaktoren	6
3 Vorbeugung und Früherkennung	7
3.1 Vorbeugung	7
3.2 Früherkennung	7
3.2.1 Bevölkerung (Screening)	7
3.2.2 Risikogruppen	8
3.2.2.1 Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom	8
3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome	8
3.2.2.3 Colitis ulcerosa	9
3.2.2.4 Morbus Crohn	9
4 Klinisches Bild	9
4.1 Symptome	9
5 Diagnose	10
5.2 Diagnostik	10
5.2.1 Erstdiagnose	10
5.3 Klassifikation	10
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	11
6 Therapie	11
6.1 Therapiestruktur	11
6.1.1 Stadium I	12
6.1.2 Stadium II	13
6.1.3 Stadium III	13
6.1.4 Stadium IV	14
6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen	16
6.1.4.2 Konversionstherapie	18
6.1.4.3 Palliative Therapie	19
6.2 Therapiemodalitäten	23
6.2.1 Operation	23
6.2.1.1 Primärtumor	23
6.2.1.2 Operativer Zugang	24
6.2.1.3 Besondere Situationen	24

6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	24
6.2.3.1 Aflibercept	24
6.2.3.2 Bevacizumab	24
6.2.3.3 Capecitabin.....	25
6.2.3.4 Cetuximab	25
6.2.3.5 5-Fluorouracil.....	25
6.2.3.6 Irinotecan.....	26
6.2.3.7 Mitomycin	26
6.2.3.8 Oxaliplatin.....	26
6.2.3.9 Panitumumab.....	26
6.2.3.10 Ramucirumab	26
6.2.3.11 Regorafenib	27
6.2.3.12 TAS-102	27
7 Rehabilitation	28
8 Nachsorge	28
9 Literatur.....	29
11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle	30
12 Studienergebnisse	30
13 Zulassungsstatus.....	30
14 Links	30
15 Anschriften der Verfasser.....	31
15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	33
16 Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte	33

Kolonkarzinom

Stand: Januar 2016

Autoren: Ralf-Dieter Hofheinz, Dirk Arnold, Markus Borner, Gunnar Folprecht, Ullrich Graeven, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Thomas Meybier, Ron Pritzkeleit, Werner Scheithauer, Hans-Joachim Schmoll, Josef Thaler, Jürgen Weitz, Bernhard Wörmann

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 zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

Für die Früherkennung stehen nicht-invasive Untersuchungsverfahren auf 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 krebsspezifische Mortalität, in Deutschland wird die Vorsorge-Koloskopie bevorzugt empfohlen.

Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Bei lokal begrenztem Kolonkarzinom in den Stadien I-III steht die Operation an erster Stelle. In Stadium III und in Subgruppen des Stadiums II senkt eine adjuvante Chemotherapie das Rückfallrisiko.

Für die Mehrzahl von Patienten im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Bei einer Subgruppe von Patienten 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 Tumore, 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]. Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit Lokalisation des Karzinoms im oberen Rektumdrittel finden sich in der [Onkopedia Leitlinie Rektumkarzinom](#).

Histologisch liegt bei über 95 % der Patienten ein Adenokarzinom vor. Andere seltene Tumore im Kolon sind neuroendokrine Tumore, Lymphome, Sarkome oder Plattenepithelkarzinome.

Kolon- und Rektumkarzinom 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 Kolons. Es macht in Deutschland 60-70% der kolorektalen Karzinome aus.

2.2 Epidemiologie

In der Auswertung der deutschen Krebsregister werden alle Formen von Dickdarm - und Analkrebs zusammengefasst. Auf der Basis der für das Jahr 2010 veröffentlichten Daten werden in Deutschland für 2014 insgesamt 63.900 neue Erkrankungsfälle erwartet [3]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter Stelle, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Inzidenz und Mortalität des Kolonkarzinoms in Deutschland seit 2003 sind in [Abbildung 1](#) dargestellt. Aktuell sinken die altersstandardisierten Erkrankungsraten leicht, siehe [Abbildung 2](#). Auch die absoluten Fallzahlen steigen trotz des demographischen Wandels mit Verschiebung der Altersstruktur der Bevölkerung nicht. Das mittlere Erkrankungsalter beim Darmkrebs liegt für Frauen bei 75, für Männer bei 71 Jahren, siehe [Abbildung 3](#). Etwa 10% der Patienten erkranken vor dem 55. Lebensjahr.

Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom verbessert sich seit dem Beginn der 1990er Jahre kontinuierlich. Innerhalb der letzten 10 Jahre sind die altersstandardisierten Sterberaten in Deutschland um 31% bei Männern und um 33% bei Frauen gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit kolorektalem Karzinom liegt bei 64%. Patienten mit Kolonkarzinom haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit Rektumkarzinom. Die absolute Differenz liegt bei 3% [4]. Diese epidemiologischen Daten stimmen mit jenen in Österreich und der Schweiz überein [5, 6]. In Österreich ging die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in den letzten 10 Jahren um 25%, die Sterberate sogar um annähernd 30% zurück.

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Kolonkarzinoms in Deutschland (Neuerkrankungen / Todesfälle)

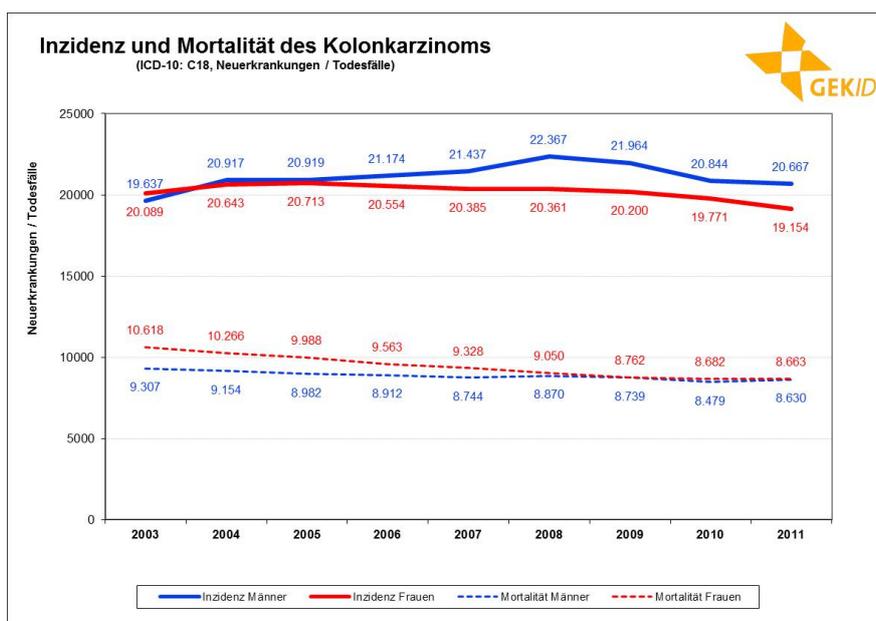


Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Kolonkarzinoms in Deutschland (europastandardisierte Rate)

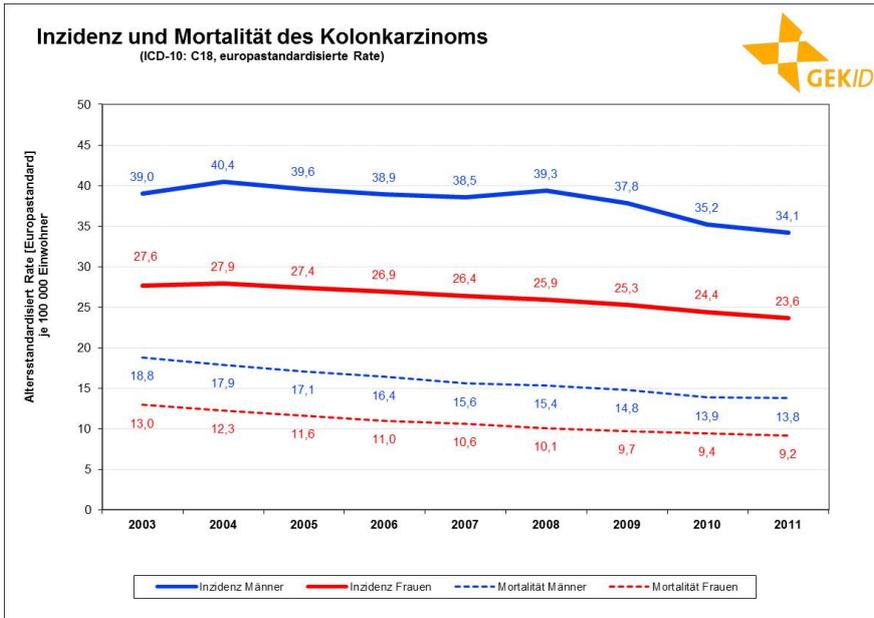
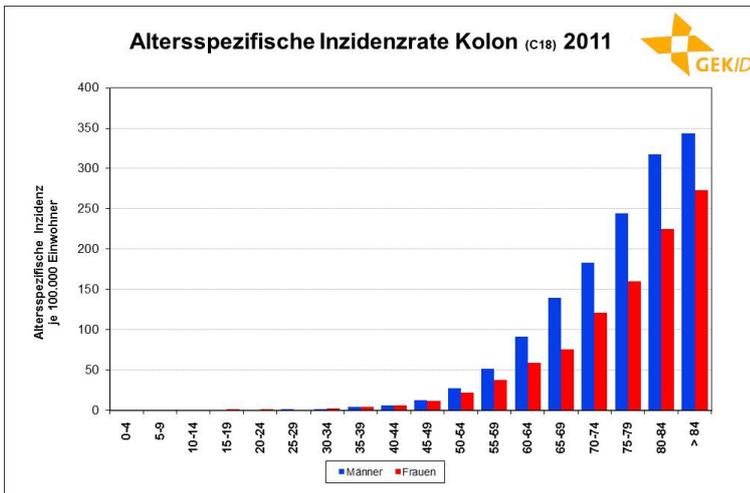


Abbildung 3: Altersspezifische Inzidenzrate des Kolonkarzinoms in Deutschland



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] [7] mit Mutationen in den Genen:
 - *MSH2* (HNPCC1): etwa 60 % der Patienten
 - *MLH1* (HNPCC2): etwa 30 % der Patienten
 - *PMS1* (HNPCC3), *PMS2* (HNPCC4), *MSH6* (HNPCC5), *TFGBR2* (HNPCC6), *MLH3* (HNPCC7)
 - Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) mit Keimbahnmutationen innerhalb des *APC* Gens (1%) [OMIM ID # 175100] [7]
 - Attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis (AAPC) mit Keimbahnmutationen im 5' Ende des *APC* Gens und komplettem Funktionsverlust [OMIM ID # 175100] [7]
 - Peutz - Jeghers - Syndrom mit Keimbahnmutationen im *STK11* Gen
 - Cowden - Syndrom mit Keimbahnmutationen in *PTEN* Genen
- anamnestisch 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 ≥ 75 mg / Tag ist die Rate kolorektaler Karzinome um etwa die Hälfte niedriger als in Vergleichsgruppen [8]. Bei HNPCC Genträgern senkt die tägliche Einnahme von 300-600 mg ASS das kolorektale Karzinomrisiko um 37%, siehe [Studienergebnisse kolorektales Karzinom](#).

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 [9].

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 Gujaktests (gFOBT) senkt die krebsspezifische Mortalität [9]. Sensitiver ist die immunchemische Untersuchung auf okkultes Blut (iFOBT), Sie wurde bisher nicht in prospektiv randomisierten Studien mit dem Endpunkt Mortalität validiert. 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 [9]. 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. Lj.	jährlich ab dem 40. Lj.
Test auf okkultes Blut im Stuhl (Guajak Test, FOBT)	jährlich zwischen dem 50. und 54. Lj.; zweijährlich ab dem 55. Lj. als Alternative zur Koloskopie	jährlich ab dem 40. Lj.
Totale Koloskopie	ab dem 55. Lj. Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund**	ab dem 50. Lj. alle 5-7 Jahre

Legende:

** in der Schweiz bestehen z. Zt. keine nationalen Empfehlungen*

*** 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](#), eine Auflistung der Ergebnisse randomisierter Studien unter [Studienergebnisse kolorektales Karzinom](#).

3.2.2 Risikogruppen

3.2.2.1 Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Verwandte ersten Grades sollten in einem Alter koloskopiert werden, das 10 Jahre vor der Erkrankung des Patienten liegt, spätestens aber im Alter von 50 Jahren [9, 10]. Diese Empfehlung gilt auch für Verwandte ersten Grades von Patienten, 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, 10] 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. Die Empfehlungen zur Früherkennung richten sich nach der Ausdehnung der Kolitis und der Erkrankungszeit. Bei Patienten mit Pancolitis über > 8 Jahre oder mit einer linksseitigen Kolitis > 15 Jahre soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien jährlich erfolgen. Bei Patienten mit high-grade Dysplasien ist die restaurative Proktokolektomie eine effektive prophylaktische Maßnahme.

3.2.2.4 Morbus Crohn

Für diese Patienten 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

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	Sonographie Abdomen	Empfehlung S3 Leitlinie
	CT Abdomen oder MRT Abdomen	zusätzlich empfohlen bei sonographischem V. a. Lebermetastasen oder bei nicht optimaler Beurteilbarkeit in der Sonographie
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	in der S3 Leitlinie empfohlen [9]
	CT Thorax	zusätzlich empfohlen
	CEA	

Die Positronenemissionstomographie (PET) gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des Kolonkarzinoms.

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, s. [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
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 - 2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T1	N2a (4-6 betroffene LK)	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
IIIB	T3 - 4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T2-3	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T1-2	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
IIIC	T4a	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T3-T4a	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a (Fernmetastasen in einem Organ)
IVB	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastasen in einem Organ oder im Peritoneum)

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

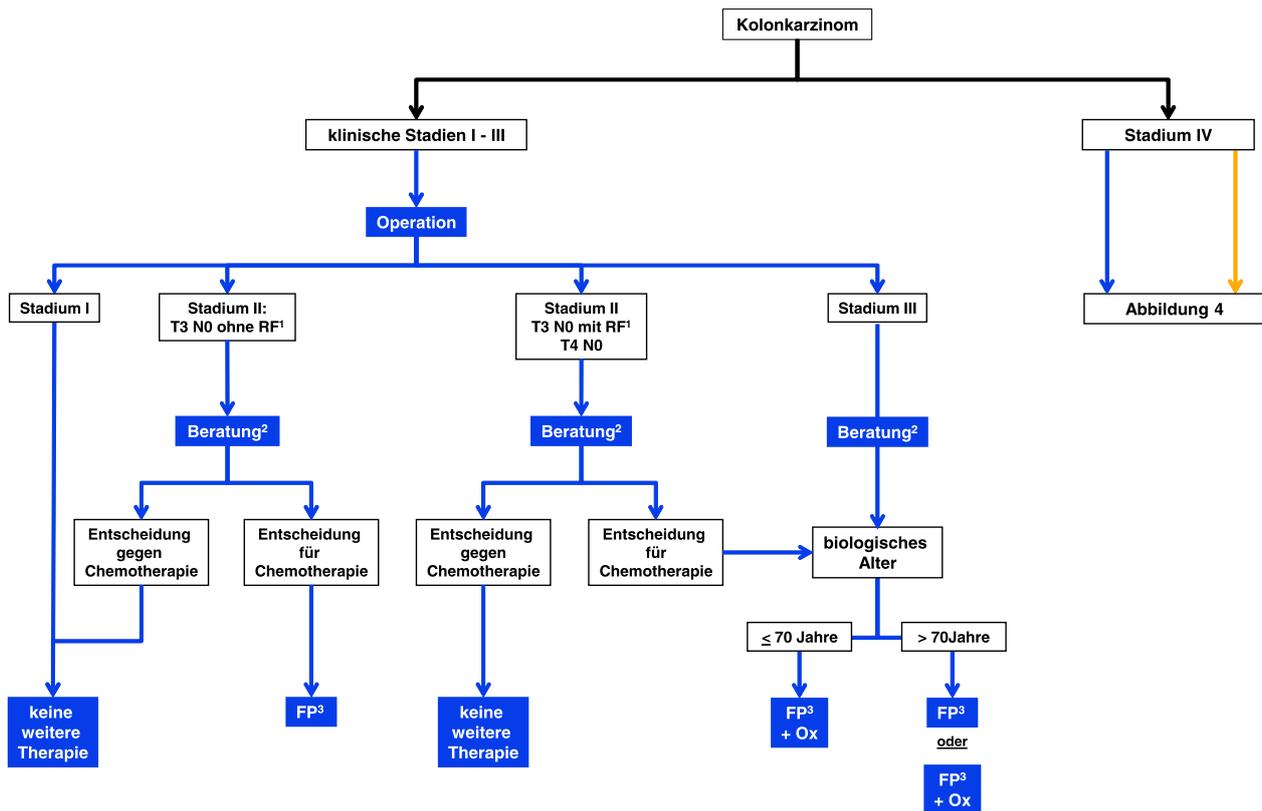
Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe [Wissensdatenbank Geriatrisches Assessment](#). Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests 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 Patienten ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren [2, 9]. Therapie - Algorithmen sind in [Abbildung 4](#) und [5](#) dargestellt.

Abbildung 4: Therapiestruktur beim Kolonkarzinom



Legende:

¹ RF - Risikofaktoren, siehe Kapitel 6.1.2

² Beratung über möglichen Nutzen, ggf. unter Berücksichtigung des MSI Status

³ FP - Fluoropyrimidin: infusionales 5-FU/Folinsäure oder Capecitabin

6.1.1 Stadium I

Der Therapieanspruch im Stadium I ist kurativ. Entscheidende Maßnahme ist die komplette, chirurgische Resektion des Primärtumors. Die einzelnen Elemente der radikalen chirurgischen Resektion beim Kolonkarzinom sind nicht durch randomisierte klinische Studien belegt. Sie beruhen auf großen retrospektiven Analysen und internationaler Konsensbildung [9, 11]. Onkologische Grundsätze sind:

- Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mit Entfernung von ≥ 12 Lymphknoten (totale mesokolische Exzision)
- angemessener Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe
- En - Bloc - Resektion von tumoradhärenten Organen

Als Regel für die Resektion gilt ein Abstand von mindestens 10 cm vom mikroskopischen Tumorrand, wobei die Ausdehnung der Darmresektion im Wesentlichen durch die Lymphadenektomie mit zentralem Absetzen der arteriellen Gefäße bedingt wird. Ziel der Lymphknotenanalyse ist die Vermeidung von lymphogenen Lokalrezidiven und die prognostisch und therapeutisch relevante Differenzierung der Stadien II und III. Mikrometastasen (Durchmesser < 2 mm) gehen in die N - Klassifikation ein. Der Nachweis isolierter Tumorzellen ist kein Kriterium der N - Klassifikation.

Details des operativen Vorgehens sind in Kapitel 6.2.1 dargestellt.

Eine adjuvante medikamentöse Tumorthherapie verbessert die Prognose nicht und ist nicht indiziert.

6.1.2 Stadium II

Der Therapieanspruch im Stadium II ist kurativ. Eine Auswertung der GEKID Cancer Survival Working Group ergab für den Zeitraum von 2002-2006 eine relative, altersadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate für die lokal begrenzten Stadien I+II von 89,5% [4]. Zentrales Element ist die komplette, chirurgische Resektion des Primärtumors. Die Lokalrezidivrate ist niedrig nach radikaler chirurgischer Resektion entsprechend den onkologischen Grundsätzen, siehe Kapitel 6.1.1. Details des operativen Vorgehens sind in Kapitel 6.2.1 dargestellt.

Im Stadium II führt die adjuvante medikamentöse, 5-FU haltige Tumorthherapie zu einer Reduktion der Rezidivrate und zu einer Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren. Die Unterschiede zu den Beobachtungsgruppen liegen im Bereich von 3-5%, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Die MOSAIC-Studie zum Nutzen von Oxaliplatin zusätzlich zu 5-FU zeigte bei der Gesamtgruppe von Patienten im Stadium II keinen Überlebensgewinn und wird daher bei Patienten ohne klinische Risikofaktoren nicht empfohlen.

Bei Patienten sollte der potentielle Gewinn gegen die Chemotherapie-assoziierte Morbidität und die damit verbundene mögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität abgewogen werden. Insbesondere bei Subgruppen von Patienten mit höherem Rezidivrisiko ist die adjuvante Chemotherapie empfehlenswert. Zu den diskutierten Risikofaktoren zählen:

- T4 Stadium
- Tumorperforation
- intraoperativer Tumoreinriss
- Operation unter Notfallbedingungen
- weniger als 12 untersuchte Lymphknoten
- histopathologisch dokumentierte Lymph- oder Blutgefäßinfiltration

Bei etwa 20 % der Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II ist eine sporadische Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) im Tumorgewebe nachweisbar. Dieser genetische Marker korreliert mit Lokalisation im rechten Kolon, schlechter histologischer Differenzierung und dem Subtyp des muzinösen Adenokarzinoms. Patienten mit Mikrosatelliten-Instabilität haben eine etwas bessere Prognose. Der potenzielle Gewinn einer adjuvanten Chemotherapie ist geringer als bei Patienten ohne MSI-Instabilität. Bei Patienten im Stadium II ohne Risikofaktoren kann das Fehlen einer Mikrosatelliten-Instabilität als Argument für, im Umkehrschluss der Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität als Argument gegen eine adjuvante Chemotherapie herangezogen werden. Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien auf der Basis der Mikrosatelliten-Instabilität liegen nicht vor.

6.1.3 Stadium III

Auch im Stadium ist der Therapieanspruch kurativ. Eine Auswertung der GEKID Cancer Survival Working Group ergab für den Zeitraum von 2002-2006 eine relative, altersadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate für lokal fortgeschrittene Stadien von 65,4% [4]. An erster Stelle der Therapie steht die Operation. Die Lokalrezidivrate ist niedrig nach radikaler chirurgischer

Resektion entsprechend den onkologischen Grundsätzen, siehe Kapitel [6.1.1](#). Details des operativen Vorgehens sind in Kapitel [6.2.1](#) dargestellt.

Im Stadium III führt die adjuvante medikamentöse Tumorthherapie zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate und zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate nach 5 Jahren. Biomarker haben keinen Einfluss auf die Empfehlung zur adjuvanten Therapie. Klinische Risikofaktoren, insbesondere Komorbidität und Alter, beeinflussen die Wahl der Medikamente und die Intensität der Behandlung. Die Daten der randomisierten klinischen Studien können folgendermaßen zusammengefasst werden, siehe auch [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#):

- Die erste wirksame Substanz in der adjuvanten Therapie von Patienten mit Kolonkarzinom war 5-Fluorouracil.
- Die Modulation des 5-FU Metabolismus durch Folinsäure steigert die Wirksamkeit.
- Capecitabin ist mindestens so effektiv wie 5-FU/Folinsäure.
- Die Kombination von 5-FU/Folinsäure mit Oxaliplatin führt zu einer weiteren Steigerung der Rate langfristig rezidivfreier Patienten und zu einer Erhöhung der Überlebensrate. Sie ist heute ein Therapiestandard.
- Die Kombination Capecitabin/Oxaliplatin ist wirksamer als 5-FU/Folinsäure und ist eine Alternative zu 5-FU/Oxaliplatin-haltigen Protokollen.
- Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Oxaliplatin wird die adjuvante Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure oder mit Capecitabin empfohlen. 5-FU wird als Langzeitinfusion gegeben, sogenanntes infusionales 5-FU, siehe [Therapieprotokolle Kolorektales Karzinom](#).
- Eine obere Altersbegrenzung existiert nicht. Es liegen jedoch nur wenige Daten für Patienten im Alter über 75 Jahre vor. Limitierend sind Komorbidität und eine mutmaßlich niedrige Lebenserwartung, unabhängig vom Kolonkarzinom.
- Bei biologisch älteren Patienten sollte der Einsatz von Oxaliplatin in der adjuvanten Therapie kritisch geprüft werden.

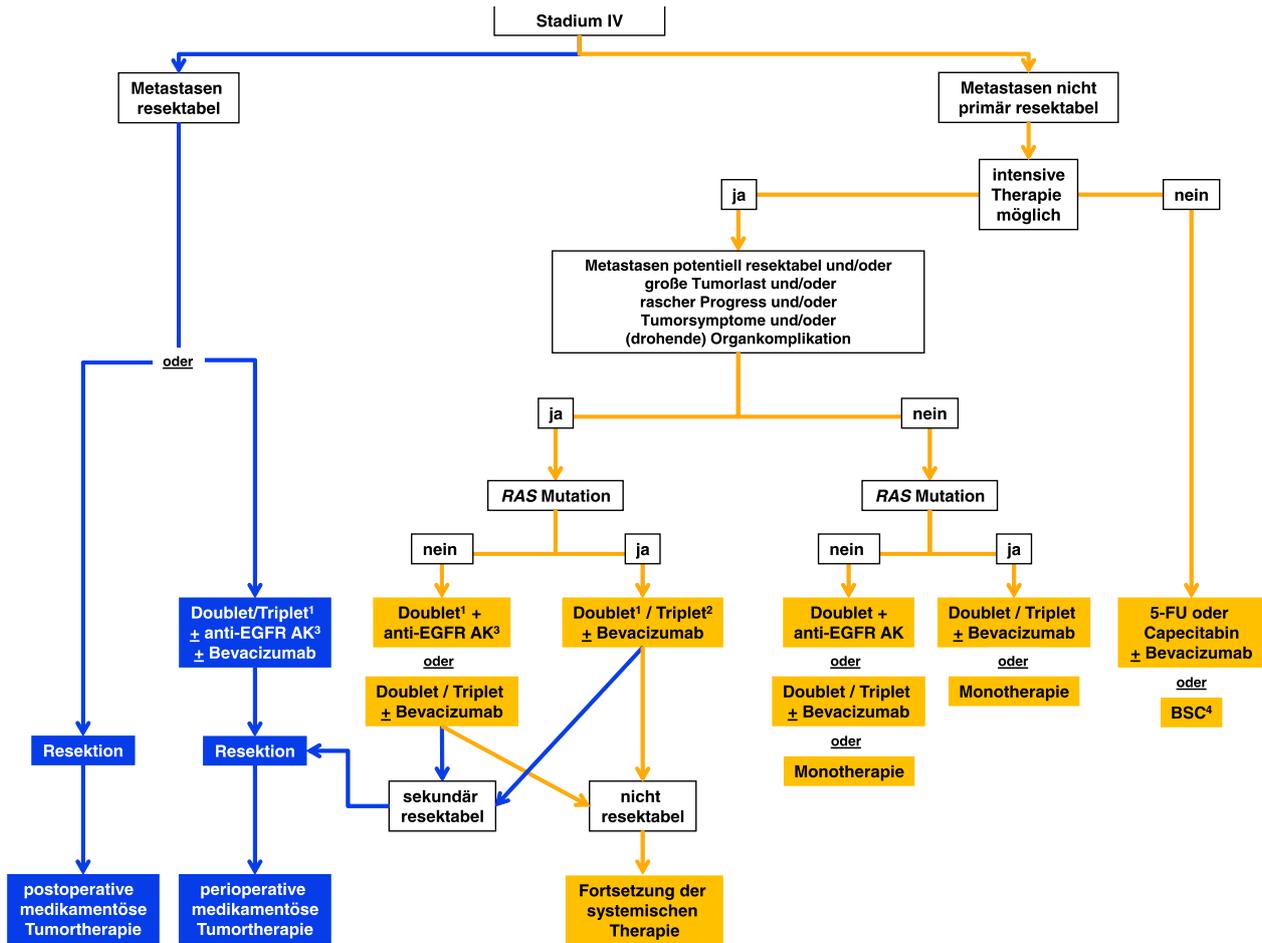
Weitere Informationen zu den eingesetzten Medikamenten sind in Kapitel [6.2.2](#), in [Therapieprotokolle](#) und [Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

Zahlreiche weitere Substanzen aus der Gruppe der Zytostatika, der Immuntherapie oder der neueren monoklonalen Antikörper wurden und werden auch in der adjuvanten Situation evaluiert. Bisher hat sich für keine weitere Substanz ein signifikanter Vorteil gegenüber der Chemotherapie – Standard mit 5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin gezeigt.

6.1.4 Stadium IV

Das Therapieziel von Patienten im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalem Karzinom ein kuratives Potential besteht [[12](#), [13](#)]. Ein kuratives Potential besteht auch bei Patienten mit hepatischem Rezidiv (s. Kapitel [6.1.4](#)), siehe [Abbildung 5](#).

Abbildung 5: Therapiestruktur im Stadium IV



Legende:

¹ Doublet - Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan

² Triplet - Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan

³ anti-EGFR AK - Antikörper gegen den EGF Rezeptor

⁴ BSC - Best Supportive Care

Die deutsche S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom schlägt eine pragmatische Einteilung der Patienten im Stadium IV in drei Gruppen vor [9], orientiert an der primären Zielsetzung ihrer Therapie:

Gruppe 1:

- primär technisch resektable Leber- und/oder Lungenmetastasen

Gruppe 2:

- Indikation für eine intensivierete systemische Therapie
 - potenziell resektable Leber- und / oder Lungenmetastasen, im Falle des Ansprechen auf die systemische Therapie
 - tumorbedingte Tumorsymptome, Organkomplikation oder rascher Progress

Gruppe 3:

- multiple Metastasen
 - ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung und/oder

- ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder
- schwere Komorbidität.

Der ESMO Konsensus unterteilt 4 Gruppen bei ähnlicher Konzeption [2]. Diese Gruppeneinteilungen der Patienten geben eine pragmatische Orientierung, sind aber in ihren Kriterien nicht prospektiv validiert.

6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen

6.1.4.1.1 Resektabilität

Die krankheitsfreie Überlebensrate von Patienten 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 Patienten 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 [14], siehe [Tabelle 4](#). Sie beruhen auf Daten primär chirurgisch behandelter Patienten ohne perioperative medikamentöse Tumorthherapie. Die 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 [15].

Tabelle 4: Risiko - Score [14]

<ul style="list-style-type: none"> • nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose • krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen < 12 Monate • > 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung • CEA präoperativ > 200 ng / ml • größter Metastasendurchmesser > 5 cm in der präoperativen Bildgebung 		
Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, ein Score fasst dies zusammen:		
Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in % [14, 15]
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. Alternative, weniger invasive, ablativ 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 okkulten Lungenmetastasen kritisch zu bewerten ist.

6.1.4.1.4 Perioperative medikamentöse Tumortherapie

Indikation und optimale Behandlungsschemata der perioperativen medikamentösen Tumortherapie sind nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen und müssen im Einzelfall und unter Berücksichtigung der Tumorbiologie diskutiert werden.

Als medikamentöse Tumortherapie bei resektablen Lebermetastasen wird in den meisten Ländern, basierend auf den Daten der Phase III EORTC 40983 Intergroup Studie, die perioperative Therapie mit FOLFOX, jeweils 3 Monate prä- und postoperativ eingesetzt [12]. Diese Studie zeigte in der primären Intent-to-treat - Analyse eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren um 7%, verfehlte aber das festgelegte statistische Signifikanzniveau. Bei den Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde mit einer perioperativen Therapie das Rezidivrisiko in Relation zur alleinigen chirurgischen Resektion mit einer Hazard Ratio von 0,77 statistisch signifikant und absolut um 8.1% verbessert. Nach 5 Jahren lag die Rate überlebender Patienten um 3-4% höher als in der Kontrollgruppe, dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Wenn eine perioperative Chemotherapie nicht erfolgt/realisiert wird, sollte postoperativ eine Chemotherapie, gleichfalls präferenziell mit einem Fluoropyrimicin und Oxaliplatin erfolgen, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

6.1.4.2 Konversionstherapie

Durch eine sogenannte Konversionstherapie kann die Gruppe der Patienten 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 qualitativ guter Remission empfohlen. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur optimalen Medikamentenkombination in dieser Patientengruppe liegen nicht vor. In randomisierten und nicht-randomisierten Phase-II Studien wurden Zweifachkombinationen plus Antikörper oder Dreifachkombinationen \pm Antikörpern aus der palliativen Situation eingesetzt, siehe Kapitel [6.1.4.3.1 Stadium IV palliative Therapie](#). In Studien mit unselektierten Patienten waren zwischen 5 und 25%, bei ausschließlicher Lebermetastasierung bis zu 40% der initial nicht resektablen Patienten 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 wird alle 8-10 Wochen ein Restaging durchgeführt mit Diskussion der CT- oder MRT Bilder in der interdisziplinären Tumorkonferenz empfohlen. Die Operation sollte 4 Wochen nach Ende der medikamentösen Tumortherapie durchgeführt werden, bei Bevacizumab-haltiger Therapie nach 6 Wochen. Der Stellenwert einer Fortsetzung der Chemotherapie nach einer R0 oder R1 Resektion der Leberfiliae im Sinne einer Komplettierung der Chemotherapie über 6 Monate ist nicht gesichert ist und sollte im Einzelfall diskutiert werden. Wichtige Faktoren sind auch die Toxizität der bisherigen Therapie und die Komorbidität. Der zusätzliche Stellenwert lokal wirksamer Therapieverfahren bei R1 Resektion ist Gegenstand klinischer Studien.

6.1.4.3 Palliative Therapie

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Patienten 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 Patienten ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich, siehe Kapitel 6.2.1 und Kapitel 6.1.4.

Bei der Mehrzahl der Patienten im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ. Sie entsprechen der Gruppe 3 der S3 Leitlinie, der Gruppe 4 des ESMO Consensus, siehe Kapitel 5.2 Palliative Therapie 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 Medikamentenkombination werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Entscheidend sind

- mit dem Patienten festgelegte Behandlungsziele
- bisheriger Verlauf der Erkrankung
- Biologie der Erkrankung, z. B. *RAS* Mutationsstatus
- 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 5](#) dargestellt, die publizierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien sind in [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#) zusammengestellt.

Bei Patienten, 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.

Anti-EGFR-Antikörper wurden in Kombination mit Doublet-Chemotherapie getestet, siehe Kapitel 6.1.4.3.1.1. Daten großer randomisierter Studie zur Triplet-Chemotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab liegen nicht vor. In Kombination mit Bevacizumab führt die Triplet-Chemotherapie zu höheren Remissionsraten als ein Chemotherapie-Doublet + Bevacizumab [16]. Sie führte ebenfalls zu einem längeren progressionsfreien Überleben (PFÜ/PFS). Eine

Verlängerung der Zeit bis zur Progression, damit ggf. zu Symptomatik und erneuter intensiver Therapie, ist auch für Patienten in eindeutig palliativer Indikation ein klinisch relevantes Therapieziel.

Das Zurückhalten/Reservieren von Medikamenten für eine eventuelle Zweitliniensequenz- oder Eskalationstherapie wird aufgrund des Verlusts von 25-30% Patienten pro Therapielinie und der sich mehrenden Daten eines Nutzens einer intensiven Induktionstherapie auch bei Patienten der Gruppe 3 (siehe Kapitel [6.1.4](#)) nicht als Standard empfohlen.

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 [[17](#), [18](#)]. Aufgrund des Wirkmechanismus der Anti-EGFR-Antikörper orientiert sich die Wahl der Medikamente am *RAS* Mutationsstatus.

6.1.4.3.1.1 *RAS* Wildtyp

Die intakte Signalübertragung über die *RAS* Moleküle ist Voraussetzung für die Wirksamkeit der Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab. Patienten 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 (d. h. Cetuximab oder Panitumumab) behandelt werden.

Die Frage, ob bei Patienten 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 [[17](#)] 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 der zweiten Studie [[18](#)] fand sich dieser Unterschied nicht, allerdings liegen zu dieser Studie noch keine umfassenden Informationen vor. So wurden bislang noch die Daten der molekularbiologischen Testung aller relevanten *RAS* Mutationen vorgestellt, siehe auch Stellungnahme der AIO [[18](#)].

6.1.4.3.1.2 *RAS* Mutationen

Bei Patienten mit definierten *RAS* Mutationen kann lediglich 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, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Irinotecan und Oxaliplatin sind als Chemokombinationspartner zusammen mit Fluoropyrimidinen etwa äquieffektiv [[17](#), [18](#)]. 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 [[16](#)].

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 mit einer watch-and-wait Strategie. Nach einer sechsmonatigen Induktionstherapie war indes durch eine Erhaltungstherapie keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachzuweisen, während nach einer etwa 4,5-monatigen Induktionstherapie zumindest ein numerischer Überlebenszeitgewinn für eine Erhaltungstherapie auf der Basis von Fluoropyrimidinen und Bevacizumab nachweisbar war, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Die Monotherapie mit Bevacizumab als Erhaltung war ebenfalls wirksam, aber weniger stark als die Kombination mit einem Fluoropyrimidin, und wird nicht empfohlen. Patienten, 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 Patienten durchführbar. Dennoch sollte die Re-Induktionstherapie im weiteren Gesamttherapieverlauf unbedingt berücksichtigt werden, siehe Kapitel [6.1.4.3.3](#).

Da in allen Studien Oxaliplatin-haltige Induktionstherapien untersucht wurden, ist unklar, ob die beschriebenen Ergebnisse auf eine Irinotecan-haltige Induktion übertragbar wären. Für Panitumumab und Cetuximab liegen bislang keine Daten aus randomisierten Phase-III Studie vor.

Eine ausführliche Darstellung und Würdigung der drei großen, randomisierten Studien zur Erhaltungstherapie findet sich in der Stellungnahme der AIO [\[18\]](#).

6.1.4.3.3 Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie

Für Patienten, deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel und dem *RAS* 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.
- Patienten mit *RAS* Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen EGFR Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus EGFR Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.
- Cetuximab und Panitumumab sind bei Chemotherapie-refraktären Patienten äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata stellt keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa.
- Für Patienten, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierter 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 Patienten, die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierter Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.
- Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und monoklonalen Antikörper führen der orale Multikinase-Inhibitor Regorafenib oder das Fluoropyrimidin TAS 102 zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

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 Resektion eines asymptomatischen Primärtumors

Ob in einer reinen Palliativsituation ein asymptomatischer Primärtumor reseziert werden sollte, ist bisher unklar. Mehrere Metaanalysen zeigen, dass die Entfernung eines asymptomatischen Primärtumors möglicherweise mit einer Prognoseverbesserung assoziiert ist, wobei diese Ergebnisse sehr wahrscheinlich durch Selektionsphänomene beeinflusst wurden. Der Einschluss von Patienten in laufende klinische Studien wird daher empfohlen (Synchronous-Studie, www.synchronous-trial.de).

6.1.4.3.5 Lokale Therapie bei Oligometastasierung

Auch in der palliativen Situation kann eine lokale Therapie von Metastasen, vor allem von Lebermetastasen, sinnvoll sind. 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 [21].

Weitere Ansätze sind Radiofrequenzablation, Lasertherapie, stereotaktische Radiotherapie oder SIRT (selective internal radiation therapy). Randomisierte klinische Studien zum Vergleich dieser Methoden mit medikamentöser Tumortherapie liegen bislang kaum vor. Als ergänzende Maßnahmen zur systemischen Chemotherapie sind sie im Einzelfall zu prüfen. Die Indikationsstellung soll in der interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung des Gesamttherapiekonzepts und der potentiellen, z. T. erheblichen Toxizität besprochen werden.

6.1.4.3.6 Peritonealkarzinose

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit nachgewiesener Peritonealkarzinose ist signifikant schlechter als bei anderen Metastasenmanifestationen. Eine zytoreduktive chirurgische Intervention und hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) sollte außerhalb von klinischen Studien nur an spezialisierten Zentren bei selektionierten Patienten erwogen werden. Kriterien sind guter Allgemeinzustand, lokalisierte und ausschließlich peritoneale Metastasierung ohne Aszites, potenziell R0-Resektabilität. .

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Operation

6.2.1.1 Primärtumor

Grundlage der Therapie des Kolonkarzinoms ist die radikale chirurgische Resektion. Die Qualität der Chirurgie hat einen unmittelbaren Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten. Bezüglich der onkologischen Grundsätze der chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms siehe Kapitel 6.1. 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, s. [Tabelle 5](#).

Tabelle 5: Chirurgische Eingriffe

Lokalisation	Operation
Zökum	Hemikolektomie rechts
Kolon ascendens	Hemikolektomie rechts
rechte Flexur	erweiterte Hemikolektomie rechts
Kolon transversum, proximal	erweiterte Hemikolektomie rechts
Kolon transversum, mittleres Drittel	Transversumresektion, ggfs. erweiterte Hemikolektomie rechts
Kolon transversum, distal	erweiterte Hemikolektomie links

Lokalisation	Operation
linke Flexur	erweiterte Hemikolektomie links
Kolon descendens	Hemikolektomie links
Sigma, proximal	Hemikolektomie links
Sigma, mittel und distal	onkologische Sigmaresektion

6.2.1.2 Operativer Zugang

Die Operation kann bei entsprechender Expertise offen oder laparoskopisch durchgeführt werden. Vorteil der offenen Operation ist die kürzere Operationszeit. Vorteile der laparoskopischen Operation sind das kosmetische Ergebnis, der geringere Blutverlust und potenziell eine schnellere postoperative Regeneration. Die onkologischen Langzeitergebnisse der beiden Zugänge sind vermutlich gleich [20], siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

6.2.1.3 Besondere Situationen

Besondere lokale Situationen sind Ileus, Tumorperforation, Darmperforation oder Infiltration in benachbarte Organe. Bei obstruktiv wachsenden Karzinomen kann die Operation zweizeitig mit Anlage eines passageren Anus praeter oder einzeitig mit subtotaler Kolektomie erfolgen. Bei Patienten mit hereditärer Erkrankung sind die Art der genetischen Belastung, Voroperationen und das Gesamtkonzept der Betreuung zu berücksichtigen.

6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen

Die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien mit den einzelnen Substanzen und den Kombinationen sind in [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#) zusammengefasst.

6.2.3.1 Aflibercept

Aflibercept ist ein rekombinantes, antiangiogenetisch wirksames Fusionsprotein. In der Zulassungsstudie wurde bei Patienten, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt worden waren, durch die Zugabe von Aflibercept zu FOLFIRI die Hazard Ratio signifikant verbessert. Das Gesamtüberleben wurde um 1,4 Monate verlängert, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). 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 Thrombembolien (+1,6%) sowie Proteinurie (+6,6%). Seltene kritische Komplikationen sind arterielle, thrombembolische 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 Gesamtüberlebens-

zeit 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, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltener kritische Komplikationen sind arterielle thrombembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

6.2.3.3 Capecitabin

Basismedikament in der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten 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 Patienten erzielt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom.

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 Patienten 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. Patienten mit definierten *RAS* Mutationen (*KRAS* Gene Exon 2-4, *NRAS* Gene Exon 2-4) haben keinen Nutzen von der Therapie und in einigen Chemotherapiekombinationen 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, siehe auch [Zulassung Kolorektales Karzinom](#). Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftrat, waren eine akneförmige Dermatitis und Infusionsreaktionen. Eine prophylaktische Therapie der Akne-förmigen Dermatitis sollte mit Doxycylin oder Minocyclin erfolgen. Medikamente zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen sind Kortikosteroide und H1-Blocker. Die zweiwöchentliche Gabe (500 mg/m²) war der wöchentlichen Cetuximab-Gabe (400 / 250 mg/m²) in einer randomisierten Studie gleichwertig, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

6.2.3.5 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten 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 sind Diarrhoe und Stomatitis. Patienten mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie, neutropenischem Fieber, schwerer ulzeröser Mukosits u. a..

6.2.3.6 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 Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

6.2.3.7 Mitomycin

Mitomycin ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum. In Kombination mit 5-FU steigert es die Remissionsraten und verlängert die progressionsfreie Überlebenszeit. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in auftraten, war Thrombozytopenie. Seltene kritische Komplikation sind ein hämolytisch-urämisches Syndrom und Lungenfibrose. . Mitomycin wurde in den vergangenen Jahren hauptsächlich in Kombination mit 5-FU Derivaten in der Chemotherapie-refraktären Situation eingesetzt. Die Ergebnisse in dieser Situation sind indes jüngeren Analysen zufolge kaum besser als Best Supportive Care, so dass der Einsatz dieser Substanz nicht mehr empfohlen wird.

6.2.3.8 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 Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie. Die intravenöse Gabe von Calcium und Magnesium kann das Polyneuropathie-Risiko nicht reduzieren.

6.2.3.9 Panitumumab

Panitumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF Rezeptor. Bei Patienten mit KRAS Wildtyp - 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 Patienten mit RAS Wildtyp eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit für die Kombination Panitumumab / Chemotherapie gegenüber dem reinen Chemotherapiearm, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Bei Patienten, 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 Patienten in den Zulassungsstudien auftrat, war eine akneförmige Dermatitis. Eine prophylaktische Therapie der Akne-förmigen Dermatitis sollte mit Doxycylin oder Minocyclin erfolgen.

6.2.3.10 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Zugelassen ist er für die Zweitlinienthera-

pie bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab wurde es 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 einem Hazard Ratio von 0,77 und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 11,7 auf 13,3 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,84, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die in der Zulassungsstudie bei mehr als 5% der mit Ramucirumab in der Kombinationstherapie behandelten Patienten 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.

6.2.3.11 Regorafenib

Regorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der die Aktivität multipler Proteinkinasen blockiert, u.a. solcher, die beteiligt sind an der Regulation der Tumorangio-genese, der Onkogenese sowie des Mikroenvironments beteiligt sind. Bei Patienten 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, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Regorafenib führt bei vielen Patienten zu Therapiebeginn zu symptomatischer Toxizität. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Regorafenib behandelten Patienten 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.

6.2.3.12 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 an rezidivierten oder refraktären Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach mindestens zwei Standardchemotherapien führte TAS-102 zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 1,7 auf 2,0 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,66 und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 5,3 auf 7,0 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,68, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Die Remissionsrate lag bei 1,6%. TAS-102 wird über jeweils 5 Tage in zwei aufeinanderfolgenden Wochen eingenommen, gefolgt von 2 Wochen Pause. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit TAS-102 behandelten Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren Neutropenie (38%), Leukozytopenie (21%), febrile NeutropenieAnämie (18%) und Thrombozytopenie (5%). Febrile Neutropenie trat bei 4% der Patienten 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 Patienten mit Kolonkarzinom 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, Umgang und Überwindung von Rezidivangst und anderen psychoonkologischen Störungen sowie die berufliche Wiedereingliederung.

Die Patienten 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 Patienten 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 Patienten 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 Patienten mit kolorektalem Karzinom kann die intensive, strukturierte Nachsorge zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen [21], siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#).

Nach Abschluss der Primärtherapie sind ggfs. folgende Untersuchungen erforderlich:

- Koloskopie, falls präoperativ nicht durchgeführt

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

Tabelle 6: Strukturierte Nachsorge

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										
CEA	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

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, Aderka D, Van Cutsem E et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 23:2479-2516, 2012. DOI:10.1093/annonc/mds236
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Darm, 8. Auflage 2012; 36 - 39, 2012.
4. Majek O, Gondos A, Jansen L et al.: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer* 106:1875-1880, 2012. DOI:10.1038/bjc.2012.189
5. Krebsstatistik Austria http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebskrankungen/dickdarm_enddarm/index.html
6. Krebsstatistik Schweiz <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/onlinedb/stattab/01.topic.9.html>
7. Lynch HAT, 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
8. 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* 13:518-527, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70112-2
9. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
10. Balmana J, Castells A, Cervantes A: Familial colorectal cancer risk: Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 21:v78-v81, 2010. DOI:10.1093/annonc/mdq169
11. Smith AJ, Driman DK, Spithoff K et al.: Guideline for Optimization of Colorectal Cancer Surgery and Pathology. *J Surg Oncol* 101:5-12, 2010. DOI:10.1002/jso.21395
12. Nordlinger B, van Cutsem E, Gruenberger T et al.: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 20:985-992, 2009. DOI:10.1093/annonc/mdn735
13. Alberts SR: Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 (Epub). DOI:10.1016/j.critrevonc.2012.02.007
14. 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* 230:309-318, 1999. PMID:10493478

15. Merkel S, Bialecki D, Meyer T et al.: Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. J Surg Oncol 100:349-357, 2009. DOI:10.1002/jso.21346
16. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFOXIRI plus cetuximab 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 16:1306-1315, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9
17. 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 15:1065-1075, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70330-4
18. http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO-KRK%20Leitgruppe_RASwt_update%2018_02_2015.pdf
19. 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, CD007823, Issue 3, 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD007823.pub2
20. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y et al.: A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional surgery for colorectal cancer. J Cancer 2:425-434, 2011. PMID:21850210
21. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systemic Reviews, CD002200, Issue 1, 2007. DOI:10.1002/14651858.CD002200.pub2

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

12 Studienergebnisse

- [Kolon- und Rektumkarzinom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [\(Schweiz\) Kolorektales Karzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)
- [Kolorektales Karzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten \(Deutschland, Österreich\)](#)

14 Links

Deutsche ILCO, <http://www.ilco.de/start/home.html>

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz

Universitätsmedizin Mannheim
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-2854
Fax: 0621 383-2488
ralf.hofheinz@umm.de

Prof. Dr. med. Dirk Arnold

CUF Hospitals Cancer Center
Hospital Infante Santo
Tv. Castro 3
1350-070 Lissabon
Tel: 00351 926 206 726
dirk.arnold@jmellosaude.pt

Prof. Dr. med. Markus Borner

Spitalzentrum Biel
Klinik für Onkologie
Vogelsang 84
CH-2501 Biel
Tel: 0041 32 324 3714
markus.borner@spital-biel.ch

PD Dr. med. Gunnar Folprecht

Universitätsklinikum Carl-Gustav Carus der TU Dresden
Medizin Klinik und Poliklinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 4584794
Fax: 0351 4585312
gunnar.folprecht@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Ullrich Graeven

Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach
Innere Medizin I
Klinik für Hämatologie, Onkologie
Viersener Str. 450
41063 Mönchengladbach
Tel: 02161 892-2201
Fax: 02161 892-2202
ullrich.graeven@mariahilf.de

Prof. Dr. med. Holger Hebart

Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd
Zentrum Innere Medizin
Wetzgauer Str. 85
73557 Mutlangen
Tel: 07171 7011302
Fax: 07171 7011309
holger.hebart@stauferklinikum.de

Prof. Dr. med. Susanna Hegewisch-Becker

Onkologische Schwerpunktpraxis Hamburg Eppendorf
Eppendorfer Landstr. 42
20249 Hamburg
Tel: 040 4602001
Fax: 040 473547
hegewisch@hope-hamburg.de

Dr. med. Thomas Meybier

Klinik Bellevue Bad Soden-Salmünster
Fachklinik für onkologische Rehabilitation und Anschlußrehabilitation
Brüder-Grimm-Str. 20
63628 Bad Soden-Salmünster
Tel: 06056 72-107
Fax: 06056 72-150
dr.meybier@hamm-kliniken.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebs Epidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel: 0451 500-5446
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

Univ.-Prof. Dr. Werner Scheithauer

Medizinische Universität Wien
Klinik f. Innere Med. I
Abt. f. Onkologie
Währinger-Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Tel: 0043 1 404004445
Fax: 0043 1 404005462
werner.scheithauer@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll

Martin-Luther-Universität
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
Hämatologie/Onkologie
Ernst-Grube-Str. 40
06097 Halle
Tel: 0345 557-2606 oder -2924
Fax: 0345 557-2950
hans-joachim.schmoll@uk-halle.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Thaler

Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH
IV. Interne Abteilung
Grieskirchnerstr. 42
A-4600 Wels
Tel: 0043 7242 415-3451
Fax: 0043 7242 415-3956
josef.thaler@klinikum-wels.at

Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Uniklinik Carl-Gustav-Carus Dresden
Klinik und Poliklinik
f. Viszeral-, Thorax- u. Gefäßchirurgie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 458-2742
juergen.weitz@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen

16 Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen