

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. Herbert Einsele

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	6
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	9
5.2 Diagnostik	9
5.2.1 Erstdiagnose	9
5.3 Klassifikation	10
5.4 Prognostische Faktoren	11
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
6.1.4.1.1 Resektabilität	16
6.1.4.1.2 Resektion von Lebermetastasen	16
6.1.4.1.3 Resektion von Lungenmetastasen	17
6.1.4.1.4 Perioperative medikamentöse Tumorthherapie primär resektabler Metastasen	17
6.1.4.2 Konversionstherapie potentiell resektabler Metastasen	18
6.1.4.3 Palliative Therapie	18

6.1.4.3.1	Induktionstherapie	19
6.1.4.3.1.1	RAS Wildtyp	20
6.1.4.3.1.2	RAS Mutationen	20
6.1.4.3.2	Erhaltungstherapie	20
6.1.4.3.3	Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie	21
6.1.4.3.4	Resektion eines asymptomatischen Primärtumors	22
6.1.4.3.5	Lokale Therapie bei Oligometastasierung	22
6.1.4.3.6	Peritonealkarzinose	23
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	25
6.2.3.3	Capecitabin	25
6.2.3.4	Cetuximab	25
6.2.3.5	5-Fluorouracil	26
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	27
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
16	Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	32

Kolonkarzinom

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

ICD-10: C18.-

Stand: Oktober 2018

Erstellung der Leitlinie:

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

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

In Kooperation mit der AIO

Vorherige Autoren: 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 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 krebspezifische 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.

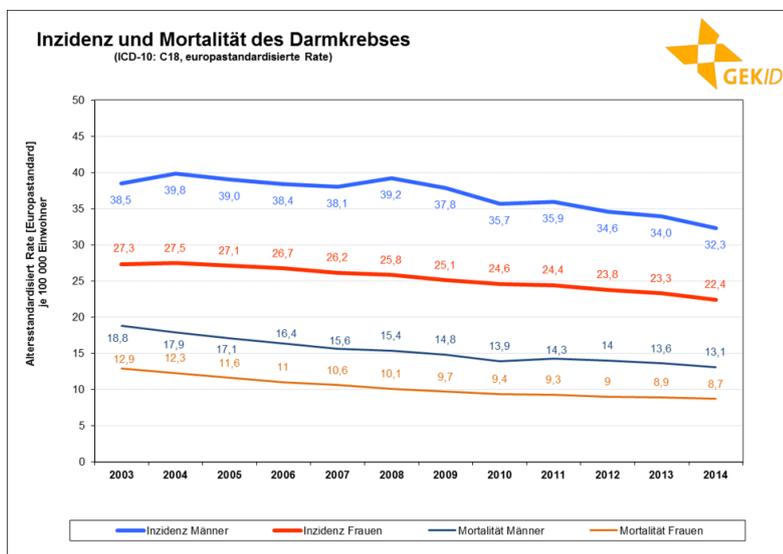
Kolon- und Rektumkarzinom haben viele Gemeinsamkeiten in Ätiologie und Histologie. Sie unterscheiden sich allerdings in der präoperativen, der operativen und der adjuvanten Therapiestrategie. In den Onkopedia - Leitlinien werden diese getrennt behandelt. Thema dieser Leitlinie ist das Adenokarzinom des Kolons. Es macht in Deutschland 60-70% der kolorektalen Karzinome aus.

2.2 Epidemiologie

In der Routineauswertung der Krebsregister werden üblicherweise alle von Formen Dickdarm -, Rektum- und Analkrebs zusammengefasst (ICD-10: C18-C21). Jährlich werden ungefähr 33.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 29.500 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [3]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter Stelle, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Etwa zwei Drittel der Fälle (Männer 60%, Frauen 66%) betreffen den Dickdarm (ICD-10: C18). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtgruppe (C18-C21) wird mit 52% angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 63%. Patienten mit Kolonkarzinom haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit Rektumkarzinom. Die absolute Differenz liegt bei 3% [4].

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sinken, ebenso wie Sterberaten, seit etwa 10-15 Jahre ab, siehe [Abbildung 1](#). Seit 2005 sind die Inzidenzraten im Durchschnitt um 1,9% (Männer) bzw. 2,1% jährlich zurückgegangen. Bei der Sterblichkeit war der Rückgang im gleichen Zeitraum noch geringfügig höher (Männer -2,7% / Jahr, Frauen: -3,1% / Jahr). 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 Darmkrebses in Deutschland (europastandardisierte Rate)

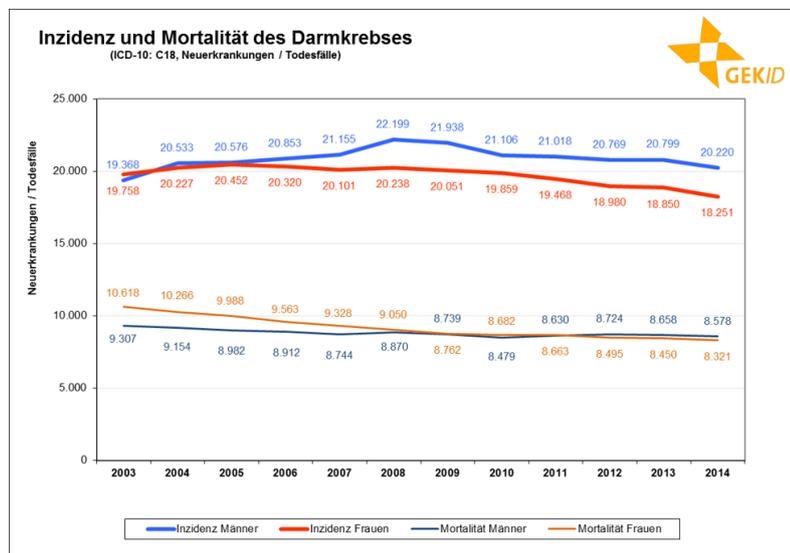


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Auch bei den Neuerkrankungszahlen und Todesfällen ist ein Rückgang zu beobachten (Erkrankungsfälle: Männer: -0,1%/Jahr, Frauen: -1,2%/Jahr; Todesfälle: Männer: -0,4%/Jahr, Frauen: -1,9%/Jahr im Durchschnitt). Dieser fällt allerdings geringer aus als bei den Raten. Das liegt an der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter, siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Darmkrebses in Deutschland (Neuerkrankungen / Todesfälle)

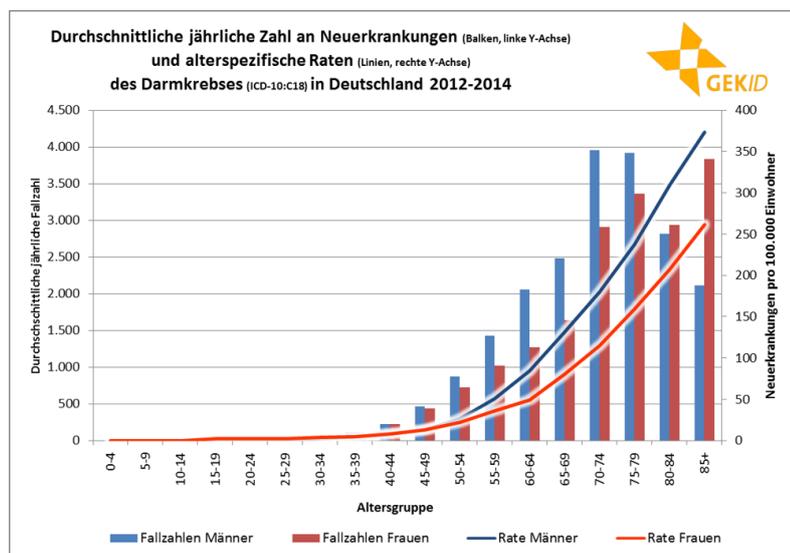


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 73 Jahre, bei Frauen 75 Jahre. Das mediane Sterbealter liegt bei 76 Jahren (Männer) bzw. 81 Jahren (Frauen). Die meisten Fälle treten bei Männern in den Altersgruppen 70 bis 80 Jahre auf; bei Frauen in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Bezogen auf die zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsrate bei beiden Geschlechtern in der höchsten Altersgruppe, siehe [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz spezifische Inzidenzrate des Dickdarmkrebses in Deutschland - altersspezifische Fallzahlen und Raten



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausbe-
rechnung des Statistischen Bundesamtes (V1) zugrunde, kann in den nächsten 30 Jahren allein

aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 40% auf fast 55.000 Erkrankungsfälle (2050) pro Jahr 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] [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
- 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 ≥ 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 Guajaktests (gFOBT) senkt die krebsspezifische Mortalität [9]. 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 [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 (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	ab dem 55. Lj. 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](#), 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, Ergebnisse randomisierter Studien mit dem primären Endpunkt der Verhinderung kolorektaler Karzinome liegen nicht vor. 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
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 oder einer Lokalisation ohne Peritonealbefall)
IVB	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall)
IVC	jedes T	jedes N	M1c (Peritonealbefall mit oder ohne Fernmetastasen in anderen Organen oder Lokalisationen)

5.4 Prognostische Faktoren

Neben dem TNM Stadium gibt es zahlreiche biologische Faktoren, die einen Einfluss auf die Prognose haben, aber bisher nicht prädiktiv für den Einsatz spezifischer Therapiemaßnahmen sind. Neu sind die Daten zur Relevanz der Lokalisation des Primärtumors. Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom, d. h. oral der Flexura coli sinistra, haben im Stadium III und IV eine ungünstigere Prognose als Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom. Rechtsseitige Karzinome zeigen häufiger eine Hypermethylierung mit dem CpG Island Methylator Phenotype (CIMP), Hypermutationen aufgrund von Mikrosatelliteninstabilität (MSI), und *BRAF* Mutationen. In den Stadien I und II sind die prognostischen Unterschiede weniger deutlich.

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

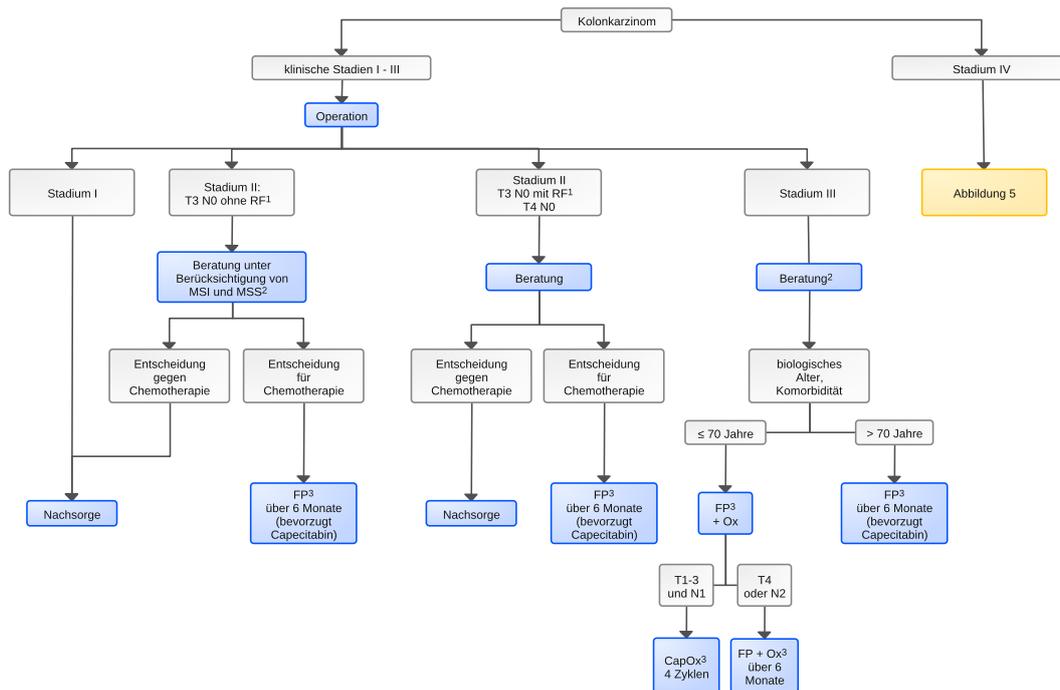
Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe [Wissensdatenbank Geriatrisches Assessment](#). Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests 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 [Abbildung 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: Patienten mit MSS (Mikrosatelliten-Stabilität) haben eine ungünstigere Prognose und profitieren eher von einer adjuvanten Chemotherapie; Patienten mit MSI (Mikrosatelliten-Instabilität) haben eine günstigere Prognose und haben nur einen marginalen Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie;

³ Cap - Capecitabin, FP - Fluoropyrimidin: infusionales 5-FU/Folinsäure oder Capecitabin; Ox - Oxaliplatin

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 einschl. der auf der

Jahrestagung der ASCO 2017 vorgestellten IDEA-Analyse 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. Eine Therapie mit Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX, XELOX) und 5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX) darf als äquieffektiv gelten. Infusionsprotokolle mit 5-FU Gabe über 46 oder 48 Stunden wie FOLFOX6 sollten gegenüber FOLFOX4 bevorzugt werden.
- Bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko (T1-3 und N1-Stadium) ist eine 3-monatige oxaliplatinhaltige Therapie in Kombination mit Capecitabin (CAPOX) dem bisherigen Standard einer 6-monatigen, oxaliplatinhaltigen Therapie mit Fluoropyrimidinen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nicht unterlegen, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Bevorzugt sollte das Schema mit Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX, XELOX) eingesetzt werden. Die verkürzte, adjuvante Therapie reduziert die Toxizität, vor allem die Langzeit-Neurotoxizität.
- Bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (T4- oder N2-Stadium) führt eine oxaliplatinhaltige Therapie über 6 Monate zu den höchsten krankheitsfreien Überlebensraten, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Die Nicht-Unterlegenheit einer dreimonatigen Therapie konnte in der IDEA Analyse nicht gezeigt werden. Die kumulative (Neuro-)Toxizität sollte engmaschig gegen den therapeutischen Nutzen abgewogen werden.
 - 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. Insbesondere der Einsatz von Oxaliplatin ist bei Patienten über 70 Jahre umstritten. Der Nutzen ist bei diesen Patienten geringer als bei jüngeren Patienten. Hier sollten das physiologische Alter und Komorbiditäten berücksichtigt werden.

Weitere Informationen zu den eingesetzten Medikamenten sind in Kapitel [6.2.3](#) , 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.

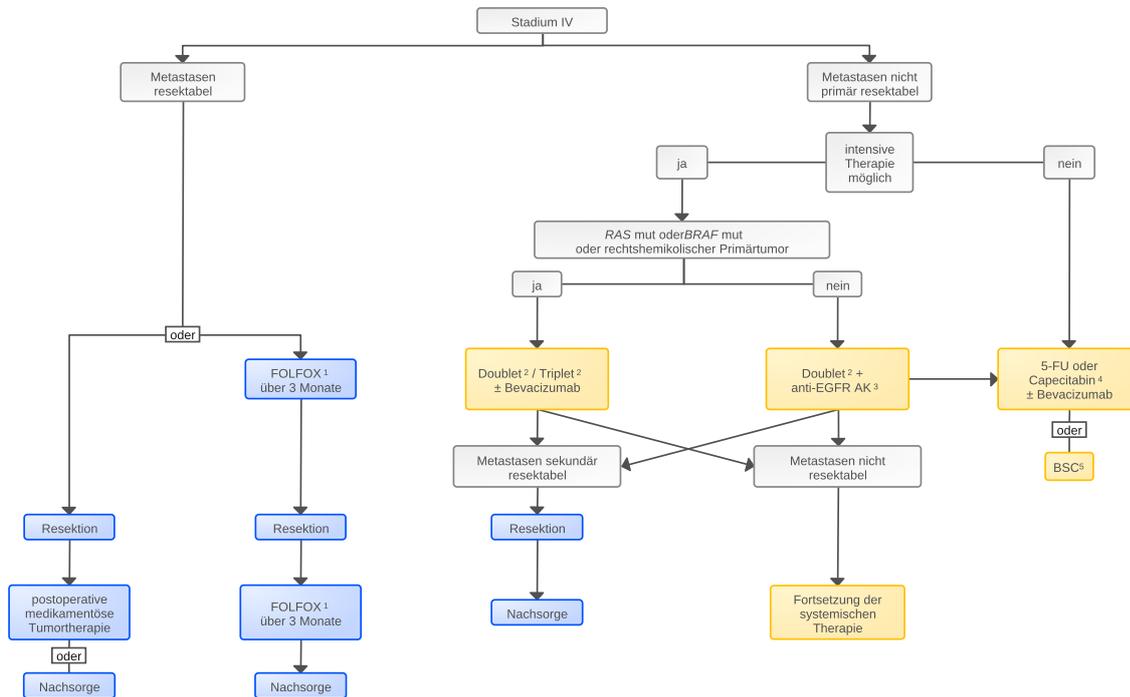
Eine Kombination von Protonenpumpen-Inhibitoren mit einer Capecitabin-haltigen Therapie, z.B. im CapOx oder XELOX Schema sollte vermieden werden, da in mehreren retrospektiven Datensätzen negative Effekte auf die Capecitabin-Wirksamkeit nachweisbar waren (WONG ASCO 2018; abstr. 3614; Chu JAMA Oncol 2017; Sun Clin colorectal cancer 2016).

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 6.1.4.1 und Kapitel 6.1.4.2), 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 auch bei Patienten mit RAS WT und BRAF WT besteht die Option einer Monotherapie, wird aber wegen der geringeren Wirksamkeit nicht als Erstlinientherapie empfohlen;

⁵ BSC – Best Supportive Care

In einer älteren Version der deutschen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom wurde eine für die klinische Praxis hilfreiche und pragmatische Einteilung der Patienten im Stadium IV in drei Gruppen vorgeschlagen[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 Ansprechens 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.

Auch ein älterer ESMO Konsensus unterschied 4 Gruppen bei ähnlicher Konzeption [2]. Die neue ESMO Leitlinie hat diese Einteilung zugunsten eines Algorithmus verlassen, der in verschiedenen Hierarchie-Ebenen Patienten-individuelle Charakteristika, Therapieziele und molekulare

Faktoren wie *BRAF* Mutationen als Kriterium der Therapieauswahl berücksichtigt [14]. 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 neues prädiktives Kriterium für den Einsatz von Anti-EGFR Antikörpern zu berücksichtigen [15]

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 [16], siehe Tabelle 4. Sie beruhen auf Daten primär chirurgisch behandelter Patienten ohne perioperative medikamentöse Tumortherapie. 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 [17].

Tabelle 4: Risiko - Score [16]

<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 % [16, 17]
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, siehe [Studienergebnisse Kolo- rektales Karzinom](#). 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 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 [12] 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.

Wenn eine perioperative Chemotherapie nicht erfolgt/realisiert wurde, kann postoperativ eine Chemotherapie, ebenfalls präferenziell mit einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin, erfolgen, siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#). Insbesondere in Situationen, in denen ein niedriges Rezidivrisiko nach Metastasenresektion anzunehmen ist, erscheint eine perioperative bzw. adjuvante Chemotherapie verzichtbar.

6.1.4.2 Konversionstherapie potentiell resektabler Metastasen

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 [6.2.3 Stadium IV palliative Therapie](#). Die auf der ASCO Jahrestagung 2018 vorgestellte METHEP 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 Disease-free und Overall survival waren nicht signifikant unterschiedlich. In der kleineren OLIVIA Studie (80 Patienten; Gruenberger Ann Oncol 2015) mit klarer definierten und hinsichtlich Irresektabilität strengeren Einschlusskriterien fand sich indes ein Benefit für eine Triplet Therapie + Bevacizumab versus FOLFOX + Bevacizumab. Insofern sollte im Einzelfall im Tumorboard entschieden werden, ob Triplet + mAb oder Doublet + mAb zum Einsatz kommen sollte.

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 Tumorthherapie 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 [6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen](#) und Kapitel [6.1.4.2 Stadium IV mit Metastasen nach Konversionstherapie](#).

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*- und *BRAF*- Mutationsstatus 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 Induktionschemotherapie

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 [18]. 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 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 [19, 20]. Aufgrund des Wirkmechanismus der

Anti-EGFR-Antikörper orientiert sich die Wahl der Medikamente am Mutationsstatus der *RAS*- und *BRAF*-Gene sowie am Sitz des Primärtumors.

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 [19] 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 [20] konnte dieser Unterschied nicht nachvollzogen werden, siehe auch Stellungnahme der AIO [21]. 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 links hemikolischen Lage, d. h. distal/aboral auf die Therapieergebnisse bei Patienten mit einem *RAS* Wildtyp-Tumor untersucht [15]. Hier zeigte sich zum einen eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit rechtshemikolischem Primärtumor hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Zum anderen fand sich für Patienten 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). Patienten mit Tumorsitz im rechten Hemikolon hatten trotz *RAS* WT keinen Benefit von der Gabe von anti-EGFR Antikörpern hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben. Für die Erstlinientherapie von Patienten mit einem *RAS* WT Tumor und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon wird derzeit die Kombination aus anti-EGFR Antikörper und Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei Patienten mit *RAS* WT und einem rechtsseitigen Sitz des Primärtumors besteht kein Nutzen eines EGFR-Antikörpers gegenüber einer Chemotherapie oder einer Bevacizumab-Kombination in der Erstlinientherapie [21].

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 [19, 20]. 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 [18].

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. Die erste Studie zur Erhaltungstherapie mit EGFR-Inhibitoren wurde auf dem ASCO 2018 vorgestellt. Die Nicht-Unterlegenheit einer Erhaltung mit einer Panitumumab Monotherapie versus Panitumumab + 5-FU wurde hierbei nicht gezeigt, so dass eine Monotherapie mit EGFR Inhibitor nicht als maintenance empfohlen werden kann.

Eine ausführliche Darstellung und Würdigung der drei großen, randomisierten Studien zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab 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-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 Patienten, die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierenden 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](#).
- Bei Patienten mit *BRAF* Mutation führt die Hinzunahme von Vemurafenib zu Cetuximab/Irinotecan zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,42; Median 2,4 Monate), siehe [Studienergebnisse Kolorektales Karzinom](#) und [Zulassung Kolorektales Karzinom](#).
- Weitere therapeutisch relevante molekulare Subgruppen sind Patienten mit MSI Tumoren für den Einsatz von Pembrolizumab oder Nivolumab +/- Ipilimumab sowie Patienten mit HER2-Positivität und Therapieoption mit Trastuzumab/Lapatinib, siehe [Zulassung Kolorektales Karzinom](#). Pembrolizumab wurde im Mai 2017 durch die FDA für Patienten mit MSI Tumoren nach Progression unter Standardtherapie zugelassen.

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. Die Synchronous-Studie (www.synchronous-trial.de) hat die Rekrutierung beendet, Ergebnisse stehen aus.

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 Remis-

sionsraten, aber nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Besser belegt ist die Wirkung der systemischen Chemotherapie [22].

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 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, siehe [Studien-ergebnisse Kolorektales Karzinom](#). 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 +/- 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. In einer auf dem ASCO 2018 vorgestellten randomisierten Phase-III Studie aus Frankreich wurde untersucht, ob eine HIPEC die Ergebnisse nach alleiniger zytoreduktiver Chirurgie verbessert.

Die Studie zeigte für Patienten, die perioperativ 6 Monate systemische Therapie erhalten hatten, keinen Disease-free bzw. Overall Survival- Benefit durch eine zur zytoreduktiven Chirurgie ergänzten HIPEC mit Oxaliplatin. Insofern kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt die alleinige zytoreduktive Chirurgie bei einer durch ein kolorektales Karzinom bedingten Peritonealkarzinose als eine Basis-Standardtherapieoption angesehen werden.

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
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 [23], 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 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, 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. 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.

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. Eine zusätzliche prophylaktische Lokalthherapie mit Vitamin K1 Creme (Reconval K1) sollte erwogen werden. 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 Mukositis 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 akneiförmige Derma-

titis. Eine prophylaktische Therapie der Akne-förmigen Dermatitis sollte mit Doxycylin oder Minocyclin erfolgen. Eine zusätzliche prophylaktische Lokalthherapie mit Vitamin K1 Creme (Reconval K1) sollte erwogen werden

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 Zweitlinientherapie 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 Tumorangiogenese, 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 (HR 0,48; Median 0,3 Monate) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,69, Median 2,0 Monate), 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 Komplika-

tionen 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 [24], 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. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin 2015. www.gekid.de
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/onlinebd/stat-tab/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/ll/021-007OL.html>
10. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group: Familial colorectal cancer risk: Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 24 Suppl 6::vi73-v80, 2013. DOI:10.1093/annonc/mdt209
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. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al.; ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-1422, 2016. DOI:10.1093/annonc/mdw235
15. 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* Apr 12, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx175
16. 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

17. 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
18. 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
19. 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
20. 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 317:2392-2401, 2017. DOI:10.1001/jama.2017.710
21. http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/statement%20der%20aio-krk%20leitgruppe_raswt_update%2018_02_2015
22. 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
23. 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
24. 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](#)

13 Zulassungsstatus

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

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
ralf.hofheinz@umm.de

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

Prof. Dr. med. Markus Borner

ONCOCARE am Engeriedspital
Riedweg 15
CH-3012 Bern
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

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

Prof. Dr. med. Holger Hebart

Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd
Zentrum Innere Medizin
Wetzgauer Str. 85
73557 Mutlangen
holger.hebart@kliniken-ostalb.de

Prof. Dr. med. Susanna Hegewisch-Becker

Onkologische Schwerpunktpraxis Hamburg Eppendorf
Eppendorfer Landstr. 42
20249 Hamburg
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

Dr. med. Thomas Meybier

Himmelauer Mühle 7
63571 Gelnhausen
thomas.meybier@t-online.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
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
werner.scheithauer@meduniwien.ac.at

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Thaler

Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH
IV. Interne Abteilung
Grieskirchnerstr. 42
A-4600 Wels
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
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
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)