Archiviert, nicht die aktuelle Version der Leitlinie

onkopedia

onkopedia leitlinien

Kolonkarzinom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

AIO

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de
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 ... 2

2 Grundlagen ... 2

2.1 Definition und Basisinformationen ... 2

2.2 Epidemiologie ... 2

2.3 Pathogenese ... 2

2.4 Risikofaktoren ... 2

3 Vorbeugung und Früherkennung ... 2

3.1 Vorbeugung ... 2

3.2 Früherkennung ... 2

3.2.1 Bevölkerung (Screening) ... 2

3.2.2 Risikogruppen ... 2

3.2.2.1 Verwandte von Pat. mit kolorektalem Karzinom ... 2

3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome ... 2

3.2.2.3 Colitis ulcerosa ... 2

3.2.2.4 Morbus Crohn ... 2

4 Klinisches Bild ... 2

4.1 Symptome ... 2

5 Diagnose ... 2

5.2 Diagnostik ... 2

5.2.1 Erstdiagnose ... 2

5.3 Klassifikation ... 2

5.4 Prognostische Faktoren ... 2

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität ... 2

6 Therapie ... 2

6.1 Therapiestruktur ... 2

6.1.1 Stadium I ... 2

6.1.2 Stadium II ... 2

6.1.3 Stadium III ... 2

6.1.4 Stadium IV ... 2

6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen ... 2

6.1.4.1.1 Resektabilität ... 2

6.1.4.1.2 Resektion von Lebermetastasen ... 2

6.1.4.1.3 Resektion von Lungenmetastasen ... 2

6.1.4.1.4 Perioperative medikamentöse Tumortherapie primär resektabler Metastasen ... 2

6.1.4.2 Konversionstherapie potentiell resektabler Metastasen ... 2

6.1.4.3 Therapie primär nicht resektabler Metastasen ... 2

6.1.4.3.1 Induktionstherapie ... 2
6.1.4.3.1.1 RAS Wildtyp (RASwt) ... 3
6.1.4.3.1.2 RAS-Mutationen ... 3
6.1.4.3.1.3 MSI high/dMMR ... 3
6.1.4.3.2 Erhaltungstherapie ... 3
6.1.4.3.3 Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie ... 3
6.1.4.3.4 Resektion eines asymptomatischen Primärtumors des Kolons ... 3
6.1.4.3.5 Lokale Therapie bei Oligometastasierung ... 3
6.1.4.3.6 Peritonealkarzinose ... 3
6.2 Therapiemodalitäten ... 3
6.2.1 Operation ... 3
6.2.1.1 Primärtumor ... 3
6.2.1.2 Operativer Zugang ... 3
6.2.1.3 Besondere Situationen ... 3
6.2.3 Medikamentöse Tumortherapie - Substanzen ... 3
6.2.3.1 Aflibercept ... 3
6.2.3.2 Bevacizumab ... 3
6.2.3.3 Capecitabin ... 3
6.2.3.4 Cetuximab ... 3
6.2.3.5 Encorafenib ... 3
6.2.3.6 5-Fluorouracil ... 3
6.2.3.7 Fruquintinib ... 3
6.2.3.8 Ipilimumab ... 3
6.2.3.9 Irinotecan ... 3
6.2.3.10 Nivolumab ... 3
6.2.3.11 Oxaliplatin ... 3
6.2.3.12 Panitumumab ... 3
6.2.3.13 Pembrolizumab ... 3
6.2.3.14 Ramucirumab ... 3
6.2.3.15 Regorafenib ... 3
6.2.3.16 TAS-102 ... 3
6.2.3.17 S1 (Tegafur plus Gimeracil und Oteracil) ... 3
7 Rehabilitation ... 3
8 Nachsorge ... 3
9 Literatur ... 3
11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle ... 3
12 Studienergebnisse ... 3
13 Zulassungsstatus ... 3
14 Links ... 3
15 Anschriften der Verfasser ... 3

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten 3

Kolonkarzinom

ICD-10: C18.-
Stand: Januar 2025

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Ralf-Dieter Hofheinz, Dirk Arnold, Markus Borner, Wolfgang Eisterer, Gerhard Faber, Gunnar Folprecht, Ullrich Graeven, Birgit Grünberger, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Volker Heinemann, Ron Pritzkuleit, Holger Rumpold, Marianne Sinn, Jürgen Weitz, Bernhard Wörmann

In Kooperation mit der AIO

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

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 Patientinnen und Patienten (Pat.) 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. Im Stadium III und in Subgruppen des Stadiums II senkt eine adjuvante Chemotherapie das Rückfallrisiko.

Für die Mehrzahl von Pat.im Stadium IV ist das primäre Therapieziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d.h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit. Bei einer Subgruppe von Pat. ist jedoch auch in dieser Situation, insbesondere durch konsequente Metastasenchirurgie, eine Heilung möglich. Für die medikamentöse Therapie im Stadium IV stehen sehr unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika, der monoklonalen Antikörper und der gezielten Therapie zur Verfügung. Die optimale Kombination und Sequenz ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

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

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die UICC definiert Rektumkarzinome als Tumoren, deren aboraler Rand (Unterrand) bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist [1]. Die weiter proximal gelegenen Karzinome bis einschließlich der Ileozökalklappe werden als Kolonkarzinom definiert. Der ESMO-Consensus schlägt eine neue Definition unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Messergebnisse in den bildgebenden Verfahren vor [2]. Empfehlungen zur Therapie von Pat. mit Lokalisation des Karzinoms im oberen Rektumdrittel finden sich in der Onkopedia Leitlinie Rektumkarzinom.

Histologisch liegt bei über 95% der Pat. ein Adenokarzinom vor. Andere seltene Tumoren im Kolon sind neuroendokrine Tumoren, 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.

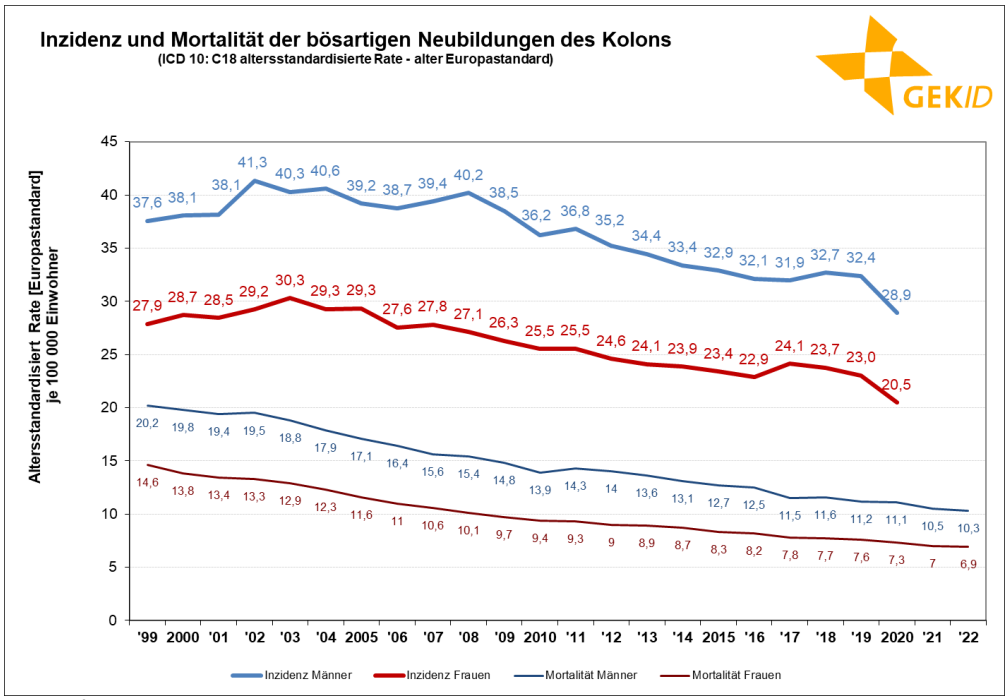
2.2 Epidemiologie

Jährlich werden knapp 40.000 Neuerkrankungsfälle mit einer bösartigen Neubildung des Kolons in Deutschland diagnostiziert. Die Fallzahl ist bei beiden Geschlechtern annähernd gleich groß (Männer: 21.000, Frauen 19.500), was etwa 8% aller bösartigen Tumorerkrankungen entspricht. Darmkrebs hat bezogen auf die Krebserkrankungen eine mittlere Prognose. Jährlich versterben etwa halb so viele Menschen an Darmkrebs wie erkranken (ca. 16.000) Patienten an [3].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern mit 74 Jahren vier Jahre über dem von Krebs gesamt (70 Jahre) und bei Frauen mit 77 Jahren sogar acht Jahre über dem von Krebs gesamt (69 Jahre). Es ist somit eher eine Erkrankung des höheren Alters. Das mittlere Sterbealter liegt mit 74 Jahre (Männer) ein Jahr unter und mit 78 Jahre (Frauen) ein Jahr über dem mittleren Sterbealter von Krebs gesamt (75 Jahre bzw. 76 Jahre).

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten – also die Erkrankungswahrscheinlichkeit –, ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten – die Sterbewahrscheinlichkeit –, zeigen über die vergangen 15 Jahre sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen sinkenden Verlauf, siehe Abbildung 1. Dieses bestätigt auch eine Joinpoint-Analyse [4, 5], nach der die Raten der Männer um durchschnittlich 1,8% pro Jahr sinken, die der Frauen sogar um 2,2% (Inzidenz). Noch deutlicher zeigt es sich bei den Mortalitätsraten, die um durchschnittlich 3,1% (Männer) bzw. 3,3% (Frauen) pro Jahr zurückgegangen sind.

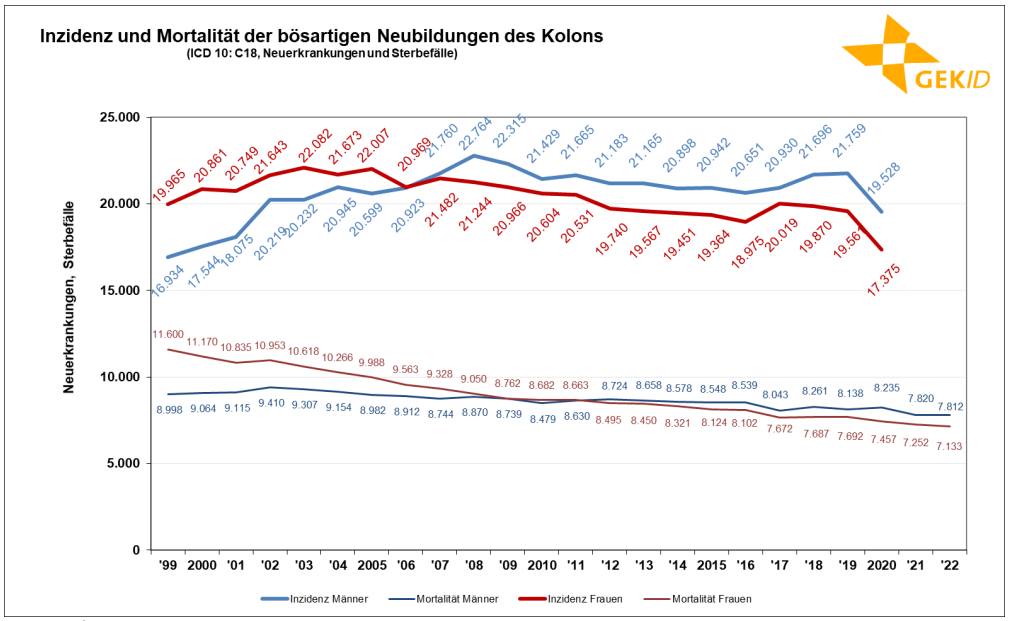
Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Kolons (ICD 10: C18) in Deutschland – Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard)



Legende:
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten [3]

Während die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten ein Maß für die Erkrankungswahrscheinlichkeit darstellen und weitgehend unabhängig vom Bevölkerungsaufbau sind, hängt die Anzahl der Neuerkrankungsfälle zusätzlich auch von der Altersstruktur und der Bevölkerungsgröße ab. Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und des Erreichens der erkrankungswahrscheinlichen Altersjahrgänge der geburtenstarken Jahrgänge unterscheiden sich die Verläufe der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von den Verläufen der Raten. Je höher das Erkrankungsalter, desto stärker wirkt sich dieser Effekt aus. Dieser Effekt zeigt sich bei Männern stärker als bei Frauen. Trotz sinkender Erkrankungs- und Sterberaten ist die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern ebenso wie die der Sterbefälle mit Todesursache Darmkrebs seit 2003 nahezu konstant. Für Frauen werden zwar wie bei den Raten auch sinkende Fallzahlen bei Inzidenz und Mortalität beobachtet, allerdings ist der Rückgang mit 1,3% pro Jahr (Inzidenz) und 2,0% pro Jahr (Mortalität) geringer als bei den Raten (Abbildung 2).

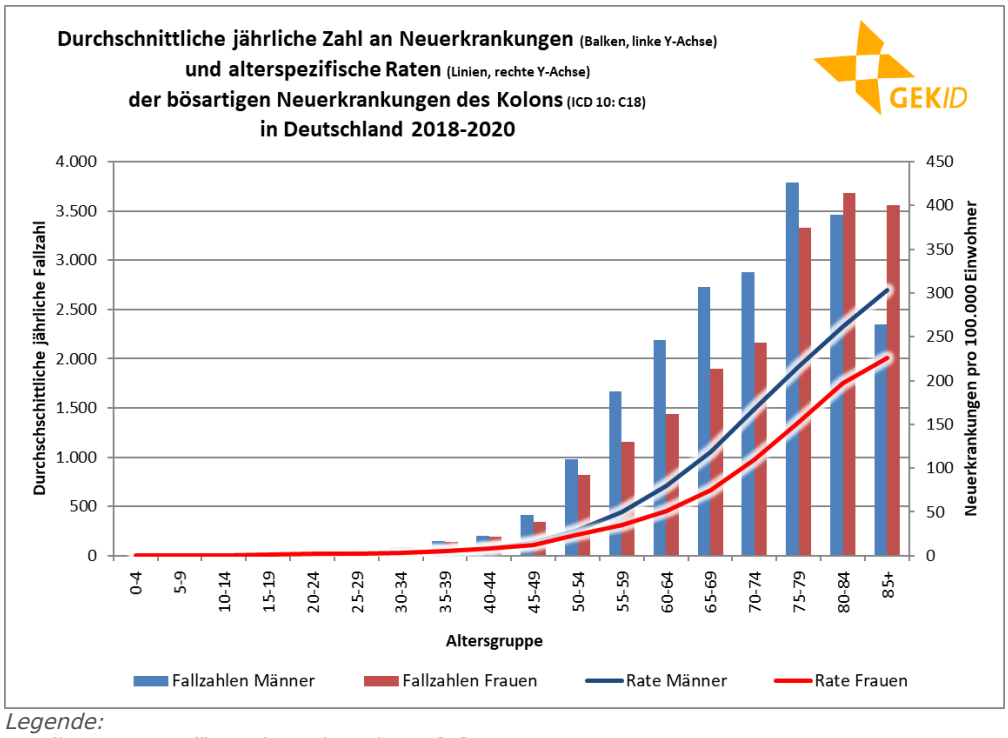
Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Kolons (ICD 10: C18) in Deutschland – Fallzahlen



Legende:
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten [3]

Bis zum 40. Lebensjahr spielen Tumoren des Kolons praktisch keine Rolle. Ab dann steigen die Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern stetig an und erreichen in der höchsten Altersgruppe (85 Jahre und älter) ihren Höchststand (siehe Abbildung 3 [Linien]). Die Rate der Männer liegt dabei ab dem 35. Lebensjahr immer über der der Frauen. Die Fallzahlen stellen sich aufgrund der Bevölkerungsverteilung etwas anders dar. Die Zahl der Neuerkrankungen steigt bis zur Altersgruppe 75 – 79 Jahre an (siehe Abbildung 3 [Balken]). Danach sinkt die Zahl bei den Männern deutlich ab, was der Tatsache geschuldet ist, dass aufgrund der Lebenserwartung die Zahl der Männer einfach geringer ist. Die höhere Lebenserwartung der Frauen sorgt dafür, dass die hohen Altersgruppen (80+) weitaus mehr Personen unter Risiko ausweisen. Das zeigt sich in den deutlich höheren Fallzahlen gegenüber den Männern bei den über 80jährigen Frauen. Die höchste Zahl an Neuerkrankungen wird bei den über 85-Jährigen beobachtet.

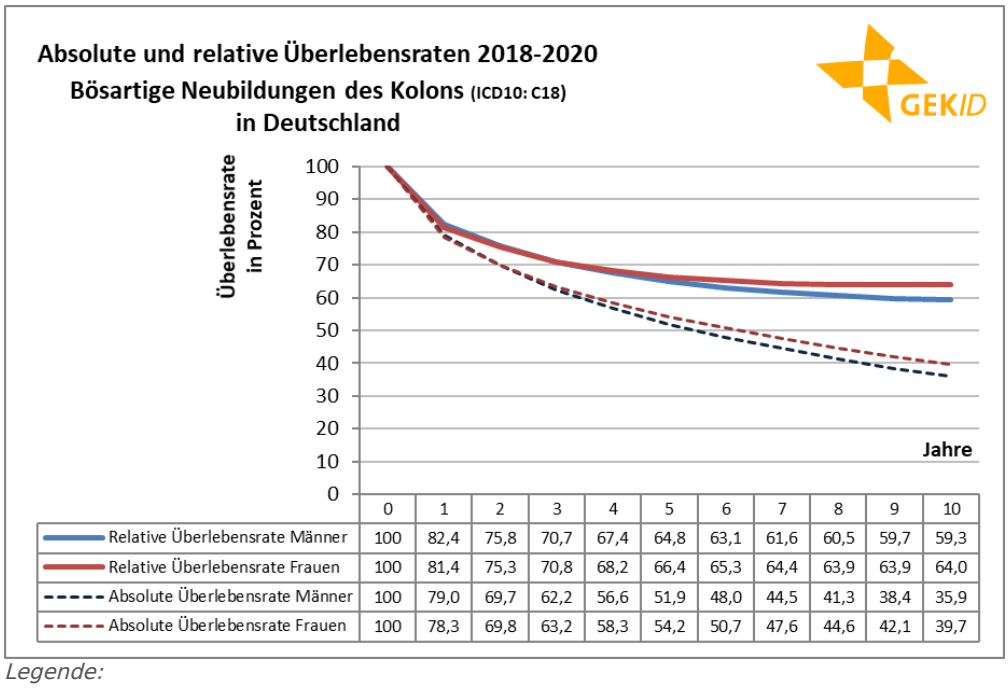
Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz der bösartigen Neubildungen des Kolons (ICD 10: C18) – altersspezifische Fallzahlen und Raten



Legende:
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten [3]

Die Prognose des Darmkrebses ist, wie oben bereits erwähnt, im mittleren Bereich aller Krebserkrankungen zu finden. Es sind 52% der Männer und 54% der Frauen, die fünf Jahre nach einer Diagnose noch leben (Abbildung 4). Wegen des relativ hohen Erkrankungsalters zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen absoluter Überlebensrate – also dem prozentualen Anteil an Patienten, die eine bestimmte Zeit überleben – und relativer Überlebensrate – ergo dem Verhältnis aus absolutem Überleben und dem erwarteten Überleben in der Allgemeinbevölkerung. Obwohl 10 Jahre nach Diagnose nur noch 36% (Männer) bzw. 40% (Frauen) leben, liegt die relative Überlebensrate noch bei 59% (Männer) bzw. 64% (Frauen), da in den 10 Jahren auch in der Allgemeinbevölkerung etliche Personen verstorben sind. Zwischen den Geschlechtern gibt es nur geringe Unterschiede mit leichten Vorteilen für Frauen.

Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten bei bösartigen Neubildungen des Kolons (ICD 10: C18)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Relative Überlebensrate Männer	100	82,4	75,8	70,7	67,4	64,8	63,1	61,6	60,5	59,7	59,3
Relative Überlebensrate Frauen	100	81,4	75,3	70,8	68,2	66,4	65,3	64,4	63,9	63,9	64,0
Absolute Überlebensrate Männer	100	79,0	69,7	62,2	56,6	51,9	48,0	44,5	41,3	38,4	35,9
Absolute Überlebensrate Frauen	100	78,3	69,8	63,2	58,3	54,2	50,7	47,6	44,6	42,1	39,7

Legende:
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten [3]

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2, moderate Entwicklung) zugrunde, dann kann in den nächsten 25 Jahren, allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung, mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 24% auf mehr als 48.500 Neuerkrankungen (2050) gerechnet werden.

2.3 Pathogenese

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

2.4 Risikofaktoren

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

- definierte genetische Krankheitsbilder (etwa 3% der Neuerkrankungen)
  - Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom [OMIM ID # 120435] [9] mit Mutationen in den Genen:
    - MSH2 (HNPCC1): etwa 60% der Pat.
    - MLH1 (HNPCC2): etwa 30% der Pat.
    - PMS1 (HNPCC3), PMS2 (HNPCC4), MSH6 (HNPCC5), TGFBR2 (HNPCC6), MLH3 (HNPCC7)
  - Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) mit Keimbahnmutationen innerhalb des APC-Gens (1%) (OMIM ID #175100) [9]
  - Attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis (AAPC) mit Keimbahnmutationen im 5‘-Ende des APC-Gens und komplettem Funktionsverlust [OMIM ID # 175100] [9]

    - 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 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 25-50% niedriger als in Vergleichsgruppen [10]. Der Benefit einer regelmäßigen ASS-Einnahme zeigte sich auch in einer jüngst publizierten Kohortenanalyse nach zumindest 6 Jahren Einnahme, wobei bei einer längerfristigen Einnahme (mindestens 10 Jahre) möglicherweise geringere Dosen notwendig sind [41, 42]. 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 COX-2 Inhibitoren sind bisher nicht ausreichend validiert für eine spezifische positive Empfehlung zur Prävention [11].

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 [11]. 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 zu einer Rate falsch positiver Ergebnisse.

Die Sigmoidoskopie mit prophylaktischer Polypektomie senkt die krebsspezifische Mortalität [11]. Der Effekt ist stärker als der Effekt der Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut. Die totale Koloskopie steigert die Detektionsrate von Karzinomen und präkanzerösen Veränderungen, wurde aber bisher nicht prospektiv mit dem Endpunkt Mortalität validiert. Die Akzeptanz der Endoskopie ist deutlich geringer als die Akzeptanz nicht-invasiver Testverfahren. Die Gesamtmortalität wird durch das Screening nicht gesenkt.

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

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

Tabelle 1: Darmkrebs-Screening

Untersuchung	Deutschland	Österreich
Digitale Rektale Untersuchung	Jährlich ab dem 50. Lebensjahr (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	Männer ab dem 50. LJ (D), Frauen ab dem 55. LJ (D) Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund*	Ab dem 45. Lj., bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre

Legende:
** Weitere, individuelle Vorgaben zur Wiederholung der Koloskopie werden durch die/den Untersucher(in) gegeben.*
D - Deutschland

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 Pat. mit kolorektalem Karzinom

Verwandte ersten Grades sollten erstmals in einem Alter koloskopiert werden, das 10 Jahre vor der Erkrankung der Pat. liegt, spätestens aber im Alter von 50 Jahren [11, 12]. Diese Empfehlung gilt auch für Verwandte ersten Grades von Pat., bei denen vor dem 50. Lebensjahr kolorektale Adenome diagnostiziert wurden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie in dieser Risikogruppe spätestens nach 10 Jahren wiederholt werden.

3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome

Die Diagnostik soll entsprechend den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer in Deutschland, jenen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie & Hepatologie (ÖGGH) in Österreich bzw. den ESMO-Guidelines [2, 12] 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 Pat. mit Pankolitis über >8 Jahre oder mit einer linksseitigen Kolitis >15 Jahre soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien jährlich erfolgen. Bei Pat. mit high-grade-Dysplasien ist die restaurative Proktokolektomie eine effektive prophylaktische Maßnahme.

3.2.2.4 Morbus Crohn

Für diese Pat. kann zurzeit keine spezielle 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
- 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 Skelettmetastasen oder neurologische Symptome bei zerebraler 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, da sonographisches Staging sehr Untersucher-abhängig
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	Empfehlung S3-Leitlinie [11]
	CT Thorax	Zusätzlich empfohlen
	CEA	
	MSI (Mikrosatelliteninstabilität)	Spätestens postoperativ, falls präoperativ nicht erfolgt

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) [1] fasst diese Kriterien in Stadien zusammen, siehe Tabelle 3.

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

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
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. Pat. mit rechtsseitigem Kolonkarzinom, d. h. oral der Flexura coli sinistra, haben im Stadium III und IV eine ungünstigere Prognose als Pat. 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. Als wesentlicher prognostischer und prädiktiver Faktor sollte die MSI bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms erhoben werden. Eine immunhistochemische Analyse ist hierzu in den meisten Fällen ausreichend.

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe Wissensdatenbank Geriatrische Onkologie. 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.

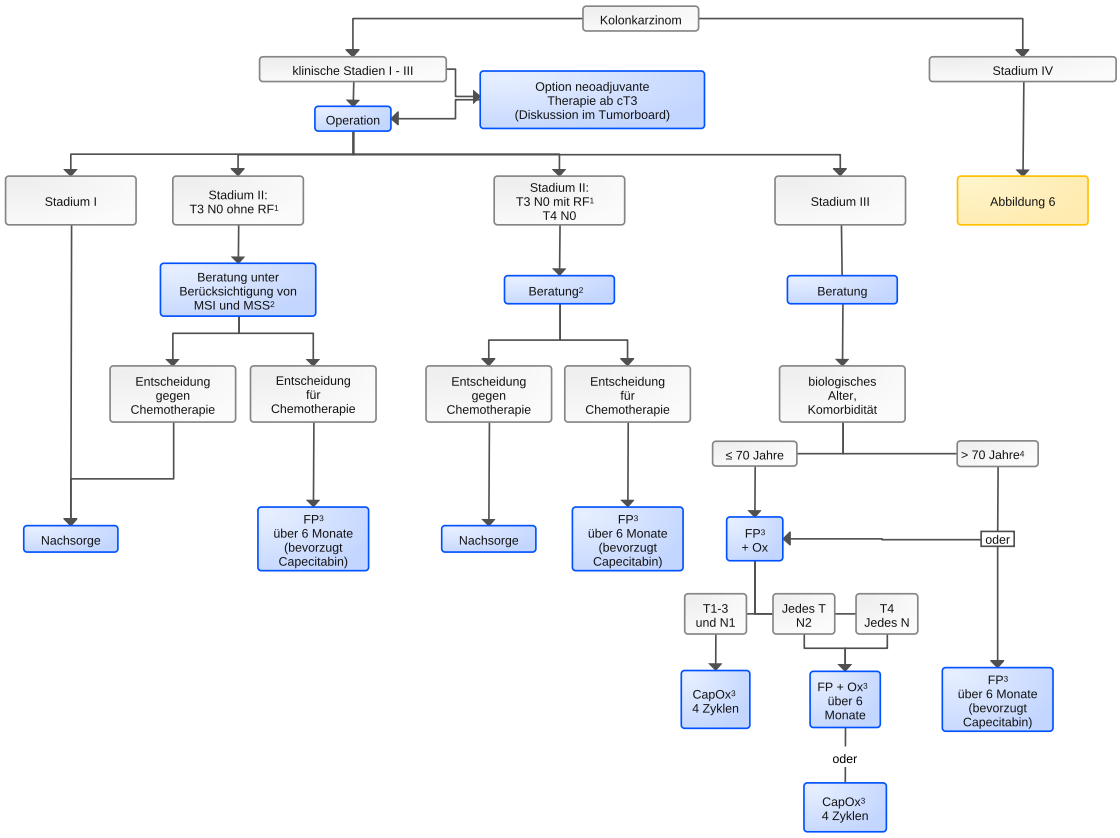
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Grundlage der Behandlungsempfehlung für den Pat. ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren [2, 11]. Therapie - Algorithmen sind in Abbildung 5 und Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt.

In Deutschland und Österreich muss vor einer 5-Flurouracil (5-FU) -haltigen Chemotherapie eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) Gen-Loci ausgeschlossen werden. Empfehlungen für das sich aus dieser Mutationsanalyse ergebende Vorgehen, d.h. das Ausmaß der Dosisreduzierung von 5-FU im Falle heterozygoter DPD-Mutationen und der Verzicht auf 5-FU bei homozygoten DPD-Mutationen, wurden in einem Konsensus-Paper unter Beteiligung einer Vielzahl von Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften dargestellt. Auf diese online verfügbare Publikation sei aufgrund der Komplexizität hier verwiesen [39].

Abbildung 5: Therapiestruktur beim Kolonkarzinom



Legende:
[1] RF – Risikofaktoren, siehe Kapitel 6.1.2;
[2] Beratung über möglichen Nutzen, ggf. unter Berücksichtigung des MSI-Status: Pat. mit MSS (Mikrosatelliten-Stabilität) haben eine ungünstigere Prognose und profitieren eher von einer adjuvanten Chemotherapie; Pat. 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
[4] Die Wirksamkeit von Oxaliplatin bei Älteren ist umstritten. Der Einsatz dieser Substanz sollte bei Pat. mit höherem biologischem Alter im Einzelfall kritisch abgewogen werden. Ein dezidierter Alters-cut-off existiert nicht.

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 [11, 13].

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 Tumortherapie 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% [6]. 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, fluoropyrimidinbasierte Tumortherapie 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 Pat. im Stadium II eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, aber keinen Überlebensgewinn und wird daher bei Pat. ohne klinische Risikofaktoren nicht empfohlen.

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

- T4-Stadium
- Tumorperforation
- intraoperativer Tumoreinriss
- Operation unter Notfallbedingungen
- weniger als 12 untersuchte Lymphknoten
- histopathologisch dokumentierte Lymph- oder Blutgefäßinfiltration, undifferenzierter Tumor (G3, nicht bei MSI-H)

Die neoadjuvante Chemotherapie bei klinischen T3- oder T4-Tumoren ist in mehreren Studien untersucht worden. Die Ergebnisse der 2023 publizierten pivotalen Phase-III-FOXTROT-Studie [46] lassen sich wie folgt zusammenfassen: Pat. mit Kolonkarzinom im radiologischen Stadium T3−4, N0−2, M0 wurden in dieser Studie 2:1 randomisiert zwischen einer Therapie mit FOLFOX über 6 Wochen präoperativ plus 18 Wochen postoperativ (NAC-Gruppe) oder 24 Wochen postoperativ (Kontrollgruppe). Der primäre Endpunkt war das „Recurrence-free survival“ innerhalb der ersten beiden Jahre. Zu den sekundären Endpunkten zählten chirurgische Morbidität, histopathologisches Stadium, Regressionsgrad, Vollständigkeit der Resektion und Mortalität. Von 699 Pat., die der NAC zugewiesen wurden, begannen 674 (96%) die Therapie und 606 (87%) schlossen sie ab. Insgesamt wurden 686 von 699 (98,1%) NAC-Pat. und 351 von 354 (99,2%) Kontrollpat. operiert. Bei 30 Pat. (4,3%), die der NAC zugewiesen wurden, trat eine Obstruktion auf, die einer raschere Operation notwendig machte. Insgesamt wurde jedoch im Arm mit der NAC weniger schwerwiegende postoperative Komplikationen beobachtet. Die NAC führte zu einem signifikant besseren T- und N-Downstaging bzw. zu einer besseren Tumorregression. Darüber hinaus war die R0-Resektionsrate im NAC-Arm höher: 94% (648/686) gegenüber 89% (311/351), $p < 0{,}001$. Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Bei weniger NAC-Pat. trat innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv auf (16,9% [118/699] gegenüber 21,5% [76/354]; HR 0,72 [95% CI 0,54−0,98]; $p = 0{,}037$). Die Tumorregression korrelierte mit der Rezidivfreiheit. Bei MSI-H/dMMR-Tumoren zeigte sich kein Nutzen der NAC. Die neoadjuvante Chemotherapie ist insofern eine neue Option für lokal fortgeschrittene T3- oder T4 MSS-Tumoren. Die Indikationsstellung sollte im Einzelfall im Tumorboard diskutiert und geprüft werden.

Bei etwa 20% der Pat. 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. Pat. mit Mikrosatelliten-Instabilität haben eine bessere Prognose. Der potenzielle Gewinn einer adjuvanten Chemotherapie ist zudem geringer als bei Pat. ohne MSI. Bei Pat. 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 indes nicht vor.

6.1.3 Stadium III

Auch im Stadium III 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% [6]. An erster Stelle der Therapie steht die chirurgische Resektion. Die Lokalrezidivrate ist nach radikaler chirurgischer Resektion entsprechend den onkologischen Grundsätzen niedrig, siehe Kapitel 6.1.1. Details des operativen Vorgehens sind in Kapitel 6.2.1 dargestellt.

Im Stadium III führt die adjuvante medikamentöse Tumortherapie 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. IDEA-Analyse können folgendermaßen zusammengefasst werden, siehe auch Studienergebnisse Kolorektales Karzinom:

- Die erste wirksame Substanz in der adjuvanten Therapie von Pat. 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 Pat. und zu einer Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Sie ist heute ein Therapiestandard. Eine Therapie mit Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX) und 5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX) ist (mindestens) äquieffektiv. Infusionsprotokolle mit 5-FU-Gabe über 46-48 Stunden in einer Pumpe wie FOLFOX6 sollten gegenüber FOLFOX4 bevorzugt eingesetzt werden.
- Bei Pat. mit niedrigem Rezidivrisiko (T1-3 und N1-Stadium) ist eine 3-monatige oxaliplatinhaltige Therapie in Kombination mit Capecitabin (CAPOX) einer 6-monatigen, oxaliplatinhaltigen Therapie mit Fluoropyrimidinen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nicht unterlegen, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom. Bevorzugt sollte demnach ein Schema mit Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX) eingesetzt werden. Die verkürzte adjuvante Therapie reduziert die Toxizität, vor allem die Langzeit-Neurotoxizität.
- Bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko (T4 und/oder N2-Stadium) konnte die Nicht-Unterlegenheit einer dreimonatigen Therapie in der IDEA Analyse nicht gezeigt werden, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom. Insbesondere für die N2-Tumoren kann jedoch – da sie eine mit N1-Tumoren nahezu identische HR in der finalen Analyse der IDEA-Studie zeigen – eine 3-monatige CAPOX-Therapie für ausreichend erachtet werden. Bei Pat. mit T4 N1-2 Tumoren sollte der mögliche geringe Nutzen einer Fortführung der Chemotherapie über drei Monate hinaus sorgfältig mit den zu erwartenden kumulativen Nebenwirkungen abgewogen werden. Auch für diese Pat. kann nach Ansicht der Autoren ein dreimonatiges CapOx-Schema ausreichend sein [14].
- Die neoadjuvante Chemotherapie ist eine neue Option für lokal fortgeschrittene T3- oder T4 Tumoren Die Indikationsstellung sollte im Einzelfall im Tumorboard diskutiert und geprüft werden. (vgl. dazu die Ausführungen in Kapitel 6.1.2).
- Bei Pat. mit Kontraindikationen gegen Oxaliplatin wird die adjuvante Chemotherapie mit infusionalem 5-FU/Folinsäure oder mit Capecitabin empfohlen, siehe Therapieprotokolle Kolorektales Karzinom.
- Eine obere Altersbegrenzung existiert nicht. Es liegen jedoch nur wenige Daten für Pat. im Alter über 75 Jahre vor. Insbesondere der Einsatz von Oxaliplatin ist bei Pat. über 70 Jahre umstritten. Der Nutzen ist bei diesen Pat. geringer als bei jüngeren Pat. 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 dem Chemotherapie–Standard mit 5-FU/Folinsäure (bzw. Capecitabin) und Oxaliplatin gezeigt.

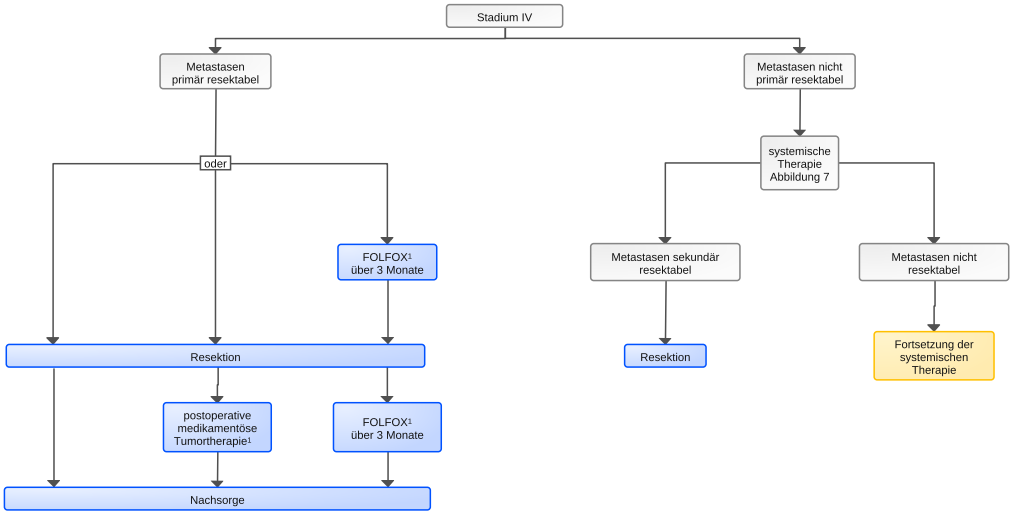
Eine Kombination von Protonenpumpen-Inhibitoren mit einer Capecitabin-haltigen Therapie, z.B. im CAPOX- oder XELOX-Schema sollte vermieden werden, da in mehreren retrospektiven Datensätzen negative Effekte auf die Capecitabin-Wirksamkeit nachweisbar waren [43, 44].

6.1.4 Stadium IV

Das Therapieziel von Pat. im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25% der Pat. mit synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalem Karzinom ein kurativ Potential besteht [15, 16]. Ein kurativ Potential

besteht auch bei Pat. mit hepatischem Rezidiv oder isolierter pulmonaler Metastasierung (siehe Kapitel 6.1.4.1 und Kapitel 6.1.4.2), siehe Abbildung 6 und Abbildung 7.

Abbildung 6: Therapiestruktur im Stadium IV



Legende:
[1] der Stellenwert einer peri- / postoperativen medikamentösen Therapie ist nicht eindeutig geklärt, laufende Studien sollten unterstützt werden. Siehe hierzu auch Kapitel 6.1.4.1.4

In früheren Versionen der AWMF-S3- und EMSO-Leitlinien wurde eine Einteilung von Pat. im Stadium IV in Gruppen vorgeschlagen [2], orientiert an der primären Zielsetzung ihrer Therapie. In aktuellen Leitlinien wird eine solche Einteilung zugunsten eines Algorithmus verlassen, der in verschiedenen Hierarchie-Ebenen Pat.-individuelle Charakteristika, Therapieziele und molekulare Faktoren (MSI, RAS- und BRAF-Mutationen etc.) als Kriterium der Therapieauswahl berücksichtigt [17]. Alle diese Einteilungen erlauben eine pragmatische Orientierung, sind aber in ihren Kriterien nicht prospektiv validiert. Insbesondere die Lage des Primarius (sogenannte sidedness) ist als wichtiges prädiktives Kriterium für den Einsatz von Anti-EGFR-Antikörpern zu berücksichtigen [18].

6.1.4.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen

6.1.4.1.1 Resektabilität

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

Neben der technischen Frage der Resektabilität von Metastasen haben Kriterien der Tumorbiologie einen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate. Bei Pat. mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms wurden verschiedene Modelle zur Berechnung und zur prognostischen Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Weit verbreitet ist die Anwendung der Kriterien nach Fong [19], siehe Tabelle 4. Sie beruhen auf Daten primär chirurgisch behandelter Pat. ohne perioperative medikamentöse Tumortherapie. Der Risiko-Score unterstützt eine Nutzen-Risiko-Abschätzung. Er ist kein statisches Instrument zur Festlegung von Kontraindikationen. Neuere retrospektive Analysen zeigen, dass diese Kriterien auch bei Resektion nach perioperativer Chemotherapie Gültigkeit besitzen [20].

Tabelle 4: Risiko – Score [19]

• Nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose • Krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen < 12 Monate • > 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung • Carcino-Embryonales Antigen (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 %** [15, 16]
0	Niedrig	60–75
1 – 2	Intermediär	40–45
3 – 5	Hoch	15–30

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

6.1.4.1.2 Resektion von Lebermetastasen

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

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

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

Standard bei der lokalen Therapie von Lebermetastasen ist die chirurgische Resektion mit oder ohne perioperative medikamentöse Tumortherapie. Die laparoskopische Resektion reduziert die Morbidität ohne Einfluss auf die 90-Tage-Mortalität, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom. Weniger invasive, ablative 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 okkulter Lungenmetastasen kritisch zu bewerten ist) oder radiotherapeutische Verfahren (wie die SBRT).

6.1.4.1.4 Perioperative medikamentöse Tumortherapie primär resektabler Metastasen

Indikation und optimale Behandlungsschemata der perioperativen medikamentösen Tumortherapie sind nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen und Studienergebnisse 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 Tumortherapie bei resektablen Lebermetastasen kann basierend auf den Daten der Phase-III EORTC 40983 Intergroup-Studie [15] eine perioperative Therapie mit FOLFOX, jeweils 3 Monate prä- und postoperativ, eingesetzt werden. Daten, die den Einsatz einer molekular gezielten Therapie in der Situation resektabler Metastasen rechtfertigen, existieren indes nicht. Der Einsatz von Cetuximab in diesem Behandlungssetting hat die Therapieergebnisse sogar verschlechtert. FOLFOX perioperativ sollte tendenziell eher Pat. mit einem höheren Risiko angeboten werden bzw. Pat., bei denen nach interdisziplinärer Abstimmung ein „biologisches Fenster“ zur Beobachtung der Tumorbiologie sinnvoll erscheint.

Wenn eine perioperative Chemotherapie nicht erfolgt/realisiert wurde, kann postoperativ eine Chemotherapie, ebenfalls präferenziell mit einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin, erfolgen, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom. Insbesondere in Situationen, in denen ein niedriges Rezidivrisiko nach Metastasenresektion anzunehmen ist, erscheint eine additive bzw. „sekundär adjuvante“ Chemotherapie aufgrund der insgesamt geringen Effekte auf Überlebensparameter verzichtbar. Neuere Daten aus einer randomisierten japanischen Studie zeigten zwar eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine 6-monatige Chemotherapie mit FOLFOX, jedoch keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben [22]. Laufende Studien sollten daher unterstützt werden.

6.1.4.2 Konversionstherapie potentiell resektabler Metastasen

Durch eine sogenannte Konversionstherapie kann die Gruppe der Pat. mit potentiell resektablen Metastasen vergrößert werden. Ziel dieser Therapie ist es, durch Verkleinerung (Downsizing) der Metastasen eine technische Resektabilität zu erreichen. Entsprechend werden Therapieprotokolle mit hohen Ansprechraten und der Chance auf größere volumetrische Schrumpfung der Metastasen empfohlen. In randomisierten und nicht-randomisierten Phase-II-Studien wurden Zweifachkombinationen plus Antikörper (mAb) oder Dreifachkombinationen ± mAb aus der palliativen Situation eingesetzt, siehe Kapitel 6.2.3 und Kapitel 6.1.4.3. Die PRODIGE-14-Studie, die als Konversionstherapie Doublet versus Triplet, jeweils + mAb (Maßgabe des RAS-Status), randomisiert überprüft hatte, fand keine statistisch signifikante Verbesserung der R0/R1-Resektionsraten; auch Disease-Free und Overall Survival waren nicht signifikant unterschiedlich [52].

In der kleineren OLIVIA-Studie (80 Pat.) [22] mit klarer definierten und hinsichtlich Irresektabilität strengeren Einschlusskriterien fand sich indes ein Benefit für eine Triplet-Therapie + Bevacizumab versus FOLFOX + Bevacizumab. Auch in der der randomisierten CAIRO-5-Studie wurden bei Pat. mit nicht EGFR-sensiblen Tumoren (d.h. rechtshemikolischer Primarius, BRAF V600E MUT oder RAS MUT) durch die Gabe von FOLFOXIRI + Bevacizumab im Vergleich mit FOLFOX + Bevacizumab signifikant mehr R0/R1-Resektionen erreicht (51 versus 37%) [54, 55]. Insofern sollte in dieser Pat.-Gruppe ein Triplet mit Bevacizumab bevorzugt werden.

Für EGFR-sensible Tumoren führte in der VOLFI-Studie, einer randomisierten Phase-II-Studie, bei tendenziell jüngeren Pat. die Addition von Panitumumab zu einer Dosis-reduzierten Chemotherapietriplette zu hohen Remissionsraten und konsekutiv verbesserten Resektionsraten. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde nicht gezeigt [23]. Die Phase-III TRIPLETE-Studie [53] zeigte indes keinen Benefit einer Triplet- über eine Doublet-Therapie (jeweils in Kombination mit Panitumumab) hinsichtlich Ansprech- und Resektionsraten sowie dem PFS, so dass für Pat., die eine Konversionstherapie mit EGFR-mAb erhalten sollen, eine Chemotherapie-Doublette gewählt werden sollte.

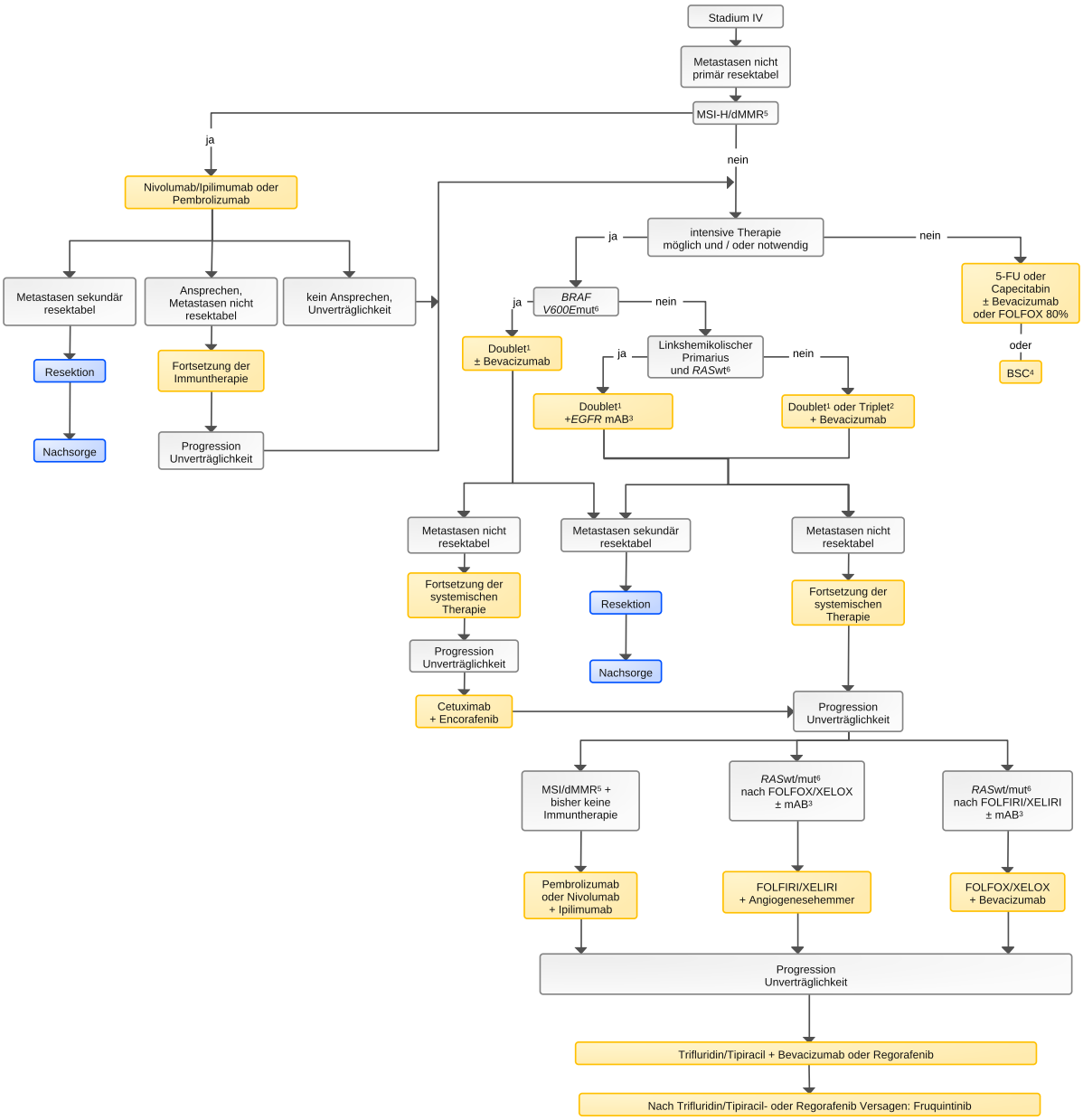
In Studien mit unselektierten Pat. waren zwischen 5 und 25%, bei ausschließlicher Lebermetastasierung bis zu 40%, der initial nicht resektablen Pat. in der Folge sekundär resektabel. Empfohlen wird eine Therapiedauer von 2 bis 4, ggf. auch bis zu 6, Monaten in Abhängigkeit vom Ansprechen. Nach Erreichen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

Wiederholte Lebermetastasen-Resektionen, insofern technisch (R0-Resektion) und klinisch möglich und sinnvoll, sollten stets geprüft werden.

6.1.4.3 Therapie primär nicht resektabler Metastasen

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Pat. Fernmetastasen auf. Die Rückfallrate ist am höchsten in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose, nach mehr als 5 Jahren sind Rückfälle selten. Bei einer Subgruppe von Pat. ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich, siehe die Kapitel 6.1.4.1 und 6.1.4.2. Zum Therapiealgorithmus siehe Abbildung 7.

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



Legende:
[1] Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan
[2] Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan
[3] mAB – monoklonaler Antikörper
[4] BSC – Best Supportive Care (beste Supportivtherapie)
[5] MSI-H/dMMR – microsatellite instability-high/deficient DNA mismatch repair
[6] mut - mutiert; wt - Wildtyp (unmutiert)

Bei der Mehrzahl der Pat. im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ und beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten supportiver Maßnahmen sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden.

Die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombinationen wird durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Entscheidend sind:

- mit den Pat. festgelegte Behandlungsziele
- bisheriger Verlauf der Erkrankung
- Biologie der Erkrankung, z. B. RAS- und BRAF-Mutationsstatus (im Tumorgewebe und soweit verfügbar im Serum) sowie Lokalisation des Primärtumors

- vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie
- therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität
- erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität

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

6.1.4.3.1 Induktionstherapie

Die Ziele der Induktionstherapie sind abhängig vom Status der Erkrankung (siehe Kapitel 6.1.4) und von der Komorbidität. Der Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 6 dargestellt, die publizierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien sind in Studienergebnisse Kolorektales Karzinom zusammengestellt.

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

- Doublet (Zweifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus ein weiteres Zytostatikum (Irinotecan oder Oxaliplatin) oder
- Triplet (Dreifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus Irinotecan und Oxaliplatin.
- Die Hinzunahme eines monoklonalen Antiköpers zur Kombinationschemotherapie steigerte in vielen Studien die Remissionsraten, das progressionsfreie Überleben, teilweise auch das Gesamtüberleben. Durch die Kombination von Chemotherapie und Antikörpern kann eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von etwa 10 Monaten und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 30 Monaten erreicht werden [18, 19]. Aufgrund des Wirkmechanismus der Anti-EGFR-Antikörper orientiert sich die Wahl der Medikamente am RAS- und BRAF-Mutationsstatus sowie am Sitz des Primärtumors.

Anti-EGFR-Antikörper wurden in Kombination mit Doublet-Chemotherapie getestet, siehe Kapitel 6.1.4.3.1.1. Die Triplet-Chemotherapie in Kombination mit anti-EGFR-Antikörpern hat in der TRIPLETE-Studie [53] keinen Vorteil hinsichtlich Ansprech- und Resektionsraten sowie des PFS gezeigt und sollte daher nicht eingesetzt werden [23]. In Kombination mit Bevacizumab führt die Triplet-Chemotherapie zu einem längeren progressionsfreien Überleben (PFÜ/PFS) als ein Doublet + Bevacizumab [24]. Eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression, damit ggf. zu Symptomatik und erneuter intensiver Therapie, ist auch für Pat. in eindeutig palliativer Indikation ein klinisch relevantes Therapieziel.

Eine bessere Effektivität der Triplet-Chemotherapie im Vergleich zur Doublette hat sich für Pat. mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren in einer Metaanalyse nicht bestätigt [25]. In der FIRE 4.5-Studie zeigte die Addition von Cetuximab zu einer Chemotherapie-Triplette darüber hinaus für Pat., deren Tumor eine BRAF-Mutation zeigt, keinen Benefit im Vergleich mit einer Triplette plus Bevacizumab [26]. Insofern erscheint für diese Pat. derzeit eine Doublet-Chemotherapie mit Angiogenesehemmer eine sinnvolle Primärtherapie (z.B. FOLFOX/CAPOX + Bevacizumab).

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

6.1.4.3.1.1 RAS Wildtyp (RASwt)

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

Die Frage, ob bei Pat. mit RAS Wildtyp primär ein Anti-EGFR-Antikörper eingesetzt werden sollte, wurde in randomisierten Studien untersucht. Dabei wurde die Sequenz Doublet + Cetuximab versus Doublet + Bevacizumab in der Erstlinie einschließlich einem im Protokoll vorgesehenen Crossover zu dem jeweils anderen Antikörper bei Rezidiv/Refraktarität eingesetzt. In der ersten Studie [27] 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 [28] konnte dieser Unterschied nicht nachvollzogen werden, siehe auch Stellungnahme der AIO [29]. Diese Daten sind mittlerweile vor dem Hintergrund der „sidedness“-Debatte weniger relevant. In einer gepoolten Analyse von sechs prospektiven Studien wurde der Einfluss der rechtshemikolischen Lage des Primärtumors, d. h. proximal/oral der Flexura coli sinistra, versus der linkshemikolischen Lage, d. h. distal/aboral auf die Therapieergebnisse bei Pat. mit einem RASwt-Tumor untersucht [18]. Hier zeigte sich zum einen eine signifikant schlechtere Prognose für Pat. mit rechtshemikolischem Primärtumor hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Zum anderen fand sich für Pat. mit linkshemikolischem Primärtumor ein deutlicher Benefit durch die Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern gegenüber dem Kontrollarm mit Chemotherapie +/- Bevacizumab (Hazard Ratio 0,75 für Gesamtüberleben; 0,78 für progressionsfreies Überleben). Pat. mit Tumorsitz im rechten Hemikolon hatten trotz RASwt keinen Benefit von der Gabe von Anti-EGFR-Antikörpern hinsichtlich progressionsfreiem- und Gesamtüberleben. Für die Erstlinientherapie von Pat. mit einem RASwt-Tumor und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon wird derzeit die Kombination aus Anti-EGFR-Antikörper und Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei Pat. mit RASwt und einem rechtsseitigen Sitz des Primärtumors besteht kein Nutzen eines Anti-EGFR-Antikörpers gegenüber einer Chemotherapie oder einer Bevacizumab-Kombination in der Erstlinientherapie [29].

Daten aus der FIRE-4 sowie PARADIGM-Studie zeigen, dass bei etwa 10% der Pat., die einen im Tumorgewebe nachgewiesenen RASwt-Status aufweisen, RAS-Mutationen im Blut nachweisbar sind. Diese Pat. zeigen im Vergleich mit Pat. ohne RAS-Mutationen im Gewebe und Blut ein deutliches schlechteres Überleben unter einer Chemotherapiedoublette mit anti-EGFR-Antikörpern. Sie sollten insofern nicht mit anti-EGFR-Antikörpern behandelt werden [51] Voraussetzung für dieses Vorgehen ist der Einsatz einer zertifizierten und qualitätsgesicherten ctDNA-Analytik.

6.1.4.3.1.2 RAS-Mutationen

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

6.1.4.3.1.3 MSI high/dMMR

Für Pat., in deren Tumorgewebe eine Mikrosatelliteninstabilität vorliegt, wurde in der KEYNOTE-177-Studie Pembrolizumab mit verschiedenen „Standard of care“ Regimen verglichen. Hierbei zeigte sich eine klinisch bedeutsame und signifikante Verlängerung des PFS (Hazard Ratio 0,6 (0,45–0,80)) bei deutlich reduzierter Toxizität (22% statt 6% Grad 3- /4-Nebenwirkungen). Das Gesamtüberleben (als sekundärer Endpunkt) ist klinisch relevant, jedoch statistisch nicht signifikant verlängert (bei hoher Rate an „cross-over“ innerhalb und außerhalb

der Studie). Pembrolizumab ist seit Februar 2021 von der EMA für die Therapie von metastasierten kolorektalen Tumoren, die eine MSI aufweisen, zugelassen. Der Nachweis der MSI kann immunhistochemisch erfolgen [30].

6.1.4.3.2 Erhaltungstherapie

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

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

Eine ausführliche Darstellung der drei großen, randomisierten Studien zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab findet sich in der Stellungnahme der AIO [29].

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

Was die Erhaltungstherapie mit EGFR-Inhibitoren angeht, so wird nach Daten der PANAMA-Studie nach einer 3-monatigen Induktionschemotherapie die Fortführung von 5-FU und dem Anti-EGFR-Antikörper empfohlen [31]. Die Nicht-Unterlegenheit einer Erhaltung mit einer Panitumumab-Monotherapie versus Panitumumab + 5-FU wurde in einer italienischen randomisierten Studie nicht gezeigt, so dass eine Monotherapie mit Anti-EGFR-Antikörper allein nicht als Erhaltungstherapie empfohlen wird [32]. Es kann anhand der bisher publizierten Studien jedoch bislang keine Aussage gemacht werden, wann und inwiefern bei Pat., die eine Anti-EGFR-Antikörper Therapie erhalten, Therapiepausen erfolgen können, so dass hierüber im Einzelfall entschieden werden muss.

6.1.4.3.3 Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie

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

- Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden.
- Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden.

- Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden.
- Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamt-Überlebenszeit.
- Für Pat., die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Pat., die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.
- Ramucirumab oder Aflibercept sollten bei Pat. mit einem nur kurzen first-line-PFS unter einer Bevacizumab-haltigen Therapie präferiert werden.
- Pat. mit RAS-Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen Anti-EGFR-Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus Anti-EGFR-Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden, siehe Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle. Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.
- Cetuximab und Panitumumab sollten bevorzugt in der first-line-Therapie eingesetzt werden. Wenn ein erstmaliger Einsatz bei Chemotherapie-refraktären Pat. erfolgt, so sind beide Substanzen äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata stellt keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa. Eine Re-Challenge von Cetuximab oder Panitumumab sollte nur bei Pat. erfolgen, bei denen im Rahmen einer liquid biopsy keine RAS- und/oder BRAF-Mutationen nachweisbar sind.
- Bei Pat. mit BRAF-V600E-Mutation führt der zulassungskonforme Einsatz einer Kombination aus Encorafenib und Cetuximab in der Zweit- und Drittlinientherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom und Zulassung Kolorektales Karzinom [33].
- Nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie kann bei Pat. mit MSI-H-Tumoren zulassungskonform Pembrolizumab oder die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab eingesetzt werden [34].
- Bei Versagen oder Intoleranz der etablierten Chemotherapeutika und monoklonalen Antikörper sollte Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden [56]
- Die oralen Multikinase-Inhibitoren Fruquintinib [50] und Regorafenib haben im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei stark vorbehandelten Pat. geführt. Fruquintinib ist zugelassen als Monotherapie nach Versagen aller etablierten Standardtherapien einschließlich Trifluridin/Tipiracil, Regorafenib in Deutschland nicht auf dem Markt.
- Für Pat. mit HER2-Positivität (insbesondere, aber nicht ausschließlich nach anti-EGFR Therapie und bei linksseitigen Tumoren) besteht nach Daten aus verschiedenen Phase-II-Studien eine Therapieoption mit Trastuzumab/Lapatinib, Trastuzumab/Pertuzumab, Trastuzumab/Tucatinib oder Trastuzumab-Deruxtecan. Die meisten Studiendaten sind für RASwt Tumoren verfügbar. Trastuzumab-Deruxtecan kann auch bei Pat. eingesetzt werden, deren Tumoren RASmut sind. Pat. mit einer HER2-Mutation zeigten mit einer Kombination aus Trastuzumab/Tucatinib in der MOUNTAINEER-Studie ein Ansprechen [49]. Eine Zulassung besteht für keines der genannten Medikamente für diese Behandlungssituation; siehe Zulassung Kolorektales Karzinom.

- Pat. mit KRAS G12C-Mutationen zeigten in der dreiarmigen Phase-III CodeBreaK-300-Studie mit der Kombination aus Sotorasib (960mg) und Panitumumab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Ansprechrate und dem PFS im Vergleich mit einer Trifluridin/Tipiracil- oder Regorafenib-Therapie bzw. einer Kombination aus niedriger dosiertem Sotorasib (240mg) und Panitumumab 48; eine Zulassung für Sotorasib besteht beim mCRC noch nicht.
- Pat., deren Tumor eine NTRK-Fusion aufweist, können zulassungskonform mit den Tyrosinkinasehemmern Larotrectinib und Entrectinib behandelt werden.

Für alle Phasen der medikamentösen Tumortherapie 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 Tumortherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

6.1.4.3.4 Resektion eines asymptomatischen Primärtumors des Kolons

In einer reinen Palliativsituation sollte ein asymptomatischer Primärtumor nicht reseziert werden. Zwei randomisierte Studien zeigten keinen Überlebensvorteil durch die Resektion eines asymptomatischen Primarius des Kolons. Nachdem bereits eine randomisierte Studie aus Japan keinen Überlebensbenefit gezeigt hatte, [21] wurde auf der Jahrestagung der ASCO 2022 auch die Ergebnisse der vorwiegend in Deutschland durchgeführten Synchronous-Studie [45] vorgestellt. Auch in dieser Studie zeigte die Primärtumorresektion keinen Überlebensvorteil bei primär metastasierter Erkrankung (medianes Überleben ohne Operation 18,6 versus 16,7 Monate mit OP). Pat. im Operationsarm bekamen deutlich seltener eine systemische palliative Chemotherapie (24% versus 6,4%). Auf den Gastrointestinaltrakt bezogene SAEs waren im Chemotherapiearm hingegen etwas häufiger (10,7% versus 4,8%).

Auf der Basis dieser Studie kann eine Primärtumorresektion bei asymptomatischem Primarius nicht empfohlen werden.

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 sein. Entscheidungen über systemische versus lokale Maßnahmen und ggf. über Sequenz- bzw. Kombinationstherapien sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Für die lokale Therapie von irresektablen Lebermetastasen sind unterschiedliche Verfahren vornehmlich in Fallserien beschrieben worden. Am besten evaluiert ist die intraarterielle Leberperfusion. Im Vergleich zur intravenösen Therapie mit 5-FU/Folinsäure führt sie zu höheren Remissionsraten, aber nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Besser belegt ist die Wirkung der systemischen Chemotherapie [35].

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 [36] (siehe Studienergebnisse 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 Pat. mit nachgewiesener Peritonealkarzinose ist signifikant schlechter als bei anderen Metastasenmanifestationen. Dennoch zeigte sich in der PRODIGE-7-Studie bei Pat. mit einer isolierten Peritonealkarzinose für die Kombination aus systemischer Chemotherapie und zytoreduktiver chirurgischer Intervention (CRS) ein medianes Gesamtüberleben von 41 Monaten. In dieser randomisierten Studie (CRS +/-HIPEC) konnte allerdings der Zusatznutzen durch eine ergänzende hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) mit Oxaliplatin nicht gezeigt werden [37]. Insofern kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine HIPEC mit Oxaliplatin nach einer CRS nicht mehr empfohlen werden. Die alleinige zytoreduktive Chirurgie kann als eine Basis-Standardtherapieoption an spezialisierten Zentren angesehen werden. Die Kriterien sind guter Allgemeinzustand, lokalisierte und ausschließlich peritoneale Metastasierung (PCI max. 15), sowie potenzielle CC0-Resektabilität. Bezüglich der Indikation zur HIPEC besteht derzeit kein Konsens, sie sollte entweder im Rahmen klinischer Studien oder als Individualentscheidung unter Verwendung von Mitomycin C über 60-90 Minuten erfolgen. Die Nutzung von Mitomycin C statt Oxaliplatin wird insbesondere durch Daten der spanischen HIPECT4-Studie nahegelegt, die allerdings in einem anderen Behandlungssetting durchgeführt wurde (präoperativ als T4 eingeschätzte Tumoren) und einen Vorteil in der 3-Jahres-Lokalrezidivfreiheit gezeigt hat [47].

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 Pat. 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, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Chirurgische Eingriffe

Lokalisation	Operation
Zökum	Hemikolektomie rechts
Colon ascendens	Hemikolektomie rechts
Rechte Flexur	Erweiterte Hemikolektomie rechts
Colon transversum, proximal	Erweiterte Hemikolektomie rechts
Colon transversum, mittleres Drittel	Transversumresektion, ggfs. erweiterte Hemikolektomie rechts
Colon transversum, distal	Erweiterte Hemikolektomie links
Linke Flexur	Erweiterte Hemikolektomie links
Colon 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, laparoskopisch und robotisch 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 [38], 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 Pat. mit hereditärer Erkrankung sind die Art der genetischen Belastung, Voroperationen und das Gesamtkonzept der Betreuung zu berücksichtigen.

6.2.3 Medikamentöse Tumortherapie - 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 Pat., 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 Thromboembolien (+1,6%) sowie Proteinurie (+6,6%). Seltene kritische Komplikationen sind arterielle, thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

6.2.3.2 Bevacizumab

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

6.2.3.3 Capecitabin

Basismedikament in der medikamentösen Tumortherapie von Pat. mit kolorektalem Karzinom ist 5-Fluorouracil. Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das enzymatisch durch den Tumor zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien war es mindestens so effektiv wie die 5-FU Bolus / Folinsäure Therapie. In der Monotherapie werden Remissionsraten bei bis zu 25%, in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei bis zu 45% der Pat. erzielt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe und Hand–Fuß–Syndrom. Die Kombination von Protonenpumpen-Inhibitoren mit einer Capecitabin-haltigen Therapie sollte vermieden werden, da in mehreren retrospektiven Untersuchungen negative Effekte auf die Capecitabin-Wirksamkeit nachweisbar waren. Vor einer 5-FU haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Gen-Loci ausgeschlossen werden [39].

6.2.3.4 Cetuximab

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor. Die Remissionsrate als Monotherapie in der Zweitlinie liegt bei 8%. In der Erstlinientherapie bei Pat. mit KRAS Wildtyp werden Remissionsraten von 55–65% erzielt, jeweils in Kombination mit 5-FU / Folinsäure und Irinotecan oder Oxaliplatin. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird verlängert. Die Daten zum Gesamtüberleben sind uneinheitlich. Pat. mit definierten RAS-Mutationen (KRAS Gene Exon 2-4, NRAS Gene Exon 2-4) haben keinen Nutzen von der Therapie und in einigen 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 Pat. in den Zulassungsstudien auftrat, waren eine akneiforme Dermatitis und Infusionsreaktionen. Eine prophylaktische Therapie der akneiforme Dermatitis sollte mit Doxycylin oder Minocyclin erfolgen. Eine zusätzliche prophylaktische Lokaltherapie mit Vitamin K1 Creme (Reconval K1) kann bei Frauen erwogen werden. Medikamente zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen sind Kortikosteroide und H1-Blocker. Die zweiwöchentliche Gabe (500 mg/m²) war der wöchentlichen Cetuximab-Gabe (400 / 250 mg/m²) in einer randomisierten Studie gleichwertig, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom.

6.2.3.5 Encorafenib

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

6.2.3.6 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumortherapie von Pat. mit kolorektalem Karzinom vor. Das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis hat die intravenöse Dauerinfusion über 24 – 48 Stunden nach einer vorherigen Gabe von Folinsäure. Die Remissionsraten betragen bis zu 30%. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4) sind Diarrhoe und Stomatitis. Pat. mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU-Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie, neutropenischem Fieber, schwerer ulzeröser Mukosits u. a.

Vor einer 5-FU haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD)-Gen-Loci ausgeschlossen werden [39].

6.2.3.7 Fruquintinib

Fruquintinib ist ein oraler, selektiver Inhibitor der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3. In der FRESCO-2-Studie [50] wurde im Vergleich zu Placebo bei 691 Pat. mit therapierefraktärem metastasiertem kolorektalem Karzinom eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4,8 auf 7,4 Monate erzielt. Die häufigsten in der Studie beobachteten Nebenwirkungen waren arterielle Hypertonie (14%), Schwäche (8%) und Hand-Fuß-Syndrom (6%). Fruquintinib ist zugelassen nach Behandlung mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-mAbs sowie nach Progression oder Unverträglichkeit unter TAS-102 oder Regorafenib.

6.2.3.8 Ipilimumab

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

6.2.3.9 Irinotecan

Irinotecan ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor. In Kombination mit 5-FU / Folinsäure betragen die Remissionsraten 40-50%. Das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit werden gegenüber einer Fluoropyrimidin-Therapie signifikant verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe,

Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

6.2.3.10 Nivolumab

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

6.2.3.11 Oxaliplatin

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

6.2.3.12 Panitumumab

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

6.2.3.13 Pembrolizumab

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

6.2.3.14 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (VEGFR2) bindet. Zugelassen ist er für die Zweitlinientherapie bei Pat. mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Bei Pat. mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Therapie mit einem Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Bevacizumab wurde es in einer Phase-III-Studie in Kombination mit FOLFIRI getestet. Die Hinzunahme von Ramucirumab führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 4,7 auf 5,7 Monate mit einer Hazard Ratio von 0,77 und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 11,7 auf 13,3 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,84, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom. Nebenwirkungen CTCAE Grad 3 / 4, die in der Zulassungsstudie bei mehr als 5% der mit Ramucirumab in der Kombinationstherapie behandelten Pat. und häufiger als in der Kontrollgruppe auftraten, waren Neutropenie (28%) und Hypertonie (11%). Fatigue (12%) und Diarrhoe (10%) waren nicht signifikant häufiger als in der Chemotherapie-Kontrolle. Informationen zum Zulassungsstatus sind in Kolorektales Karzinom Zulassung zusammengefasst.

6.2.3.15 Regorafenib

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

6.2.3.16 TAS-102

TAS-102 ist ein neues orales Zytostatikum. Es besteht aus Trifluridin, einem Thymidin-Analogon, und Tipiracilhydrochlorid, einem Thymidinphosphorylase-Inhibitor. Die zytotoxische Komponente ist Trifluridin, Tipiracil hemmt ihren raschen Abbau. In einer Phase-III-Studie an rezidivierten oder refraktären Pat. mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach mindestens zwei Standardchemotherapien führte TAS-102 zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,48; Median 0,3 Monate) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68, Median 1,7 Monate), 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 CTCAE Grad 3 / 4, die bei mehr als 5% der mit TAS-102 behandelten Pat. in der Zulassungsstudie auftraten, waren Neutropenie (38%), Leukozytopenie (21%), Anämie (18%) und Thrombozytopenie (5%). Febrile Neutropenie trat bei 4% der Pat. auf. Diese Komplikationen erfordern engmaschiges Monitoring des Blutbildes und ggf. eine Dosisreduktion. Informationen zum Zulassungsstatus sind in Kolorektales Karzinom Zulassung zusammengefasst.

6.2.3.17 S1 (Tegafur plus Gimeracil und Oteracil)

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

7 Rehabilitation

Sowohl die Grunderkrankung als auch die Therapien (systemisch, chirurgisch, radiologisch, strahlentherapeutisch) können bei den Pat. mit Kolonkarzinomen zu sehr unterschiedlich ausgeprägten Folgestörungen führen und damit die Lebensqualität, die Selbständigkeit und ggf. auch die Arbeits- und Leistungsfähigkeit erheblich beeinträchtigen. Die medizinische Rehabilitation, sowohl stationär als auch ambulant, kann diese Folgestörungen beheben oder zumindest lindern. Daher sollte allen Pat. nach durchgeführter Primärtherapie eine Rehabilitation angeboten werden. Beabsichtigte chirurgische und strahlentherapeutische Maßnahmen müssen dafür abgeschlossen sein. Medikamentöse Tumortherapien können auch während der Rehabilitation stattfinden. Zu den Inhalten der Rehabilitation gehören die umfassende Information der Pat. zur Grunderkrankung sowie allen Diagnostik- und Therapiemodalitäten. Die Pat. sollte im Umgang mit Folgen der Krankheit und der Therapie (z.B. Versorgung eines Anus praeter, Minderung der Neuropathie) geschult werden.

Die medikamentöse Therapie sollte in der Rehaklinik ggf. optimiert werden. Die Einrichtung sollte in der Lage sein, medikamentöse Tumortherapien entsprechend den Vorgaben des vorbehandelnden Tumorzentrums während der Reha fortzusetzen, um Therapieunterbrechungen oder -verzögerungen zu vermeiden.

Es ist eine psychologische Erstuntersuchung zu fordern, um Defizite bei der Krankheitsverarbeitung oder reaktive Verstimmungen zu erkennen und weitere Maßnahmen einzuleiten. Diätberatungen sind durchzuführen, um Pat. bei einer erforderlichen Änderung der Ernährungsgewohnheiten und des „lifestyle“ zu unterstützen. Umfassende Trainingstherapien sollen den Pat. bei der Wiedererlangung der muskulären Kraft und Ausdauer helfen und ihn motivieren, auch nach der Rehabilitation physisch aktiv zu bleiben.

Sozialmedizinisch müssen Pat. im arbeitsfähigen Alter über die Möglichkeiten zum Wiedereinstieg ins Arbeitsleben (stufenweise Wiedereingliederung, innerbetriebliche Umsetzung, Vermittlung eines leidensgerechten Arbeitsplatzes, Umschulung) informiert und dabei unterstützt werden. Weiterhin ist, bei einer entsprechenden Notwendigkeit, die Unterstützung am Heimatort sowohl bei den Aktivitäten des täglichen Lebens oder der pflegerischen Versorgung zu organisieren. Die Rehaklinik sollte ebenfalls, sofern dieses nicht geregelt ist, die medizinische Weiterbetreuung der Pat. organisieren. Den Pat. sollte eine Anbindung an Selbsthilfegruppen angeboten werden.

Grundsätzlich ist bei der Auswahl der Reha-Einrichtung das Wunsch-und Wahlrecht der Pat. zu respektieren. Allerdings können hierbei nur Einrichtungen berücksichtigt werden, die in der Lage sind, Pat. mit Kolonkarzinomen fachgerecht zu betreuen, somit Kliniken mit gastroenterologischem oder onkologischem Schwerpunkt, die regelmäßig zertifiziert werden und an standardisierten Qualitätssicherungsprogrammen teilnehmen.

8 Nachsorge

Die Nachsorge von Pat. mit kolorektalem Karzinom erfolgt strukturiert. Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Pat. mit kolorektalem Karzinom kann die intensive, strukturierte Nachsorge zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen [41], siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom.

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

Die Nachsorge erfolgt stadien- und risikoadaptiert, siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Strukturierte Nachsorge des Kolonkarzinoms

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

Legende:
X Empfehlungen in Deutschland;
***X** Empfehlungen in Österreich;*
X Empfehlungen in der Schweiz
**Die Koloskopie nach 6 Monaten soll erfolgen, wenn präoperativ keine komplette Koloskopie durchgeführt wurde.*

9 Literatur

1. Wittekind, C (ed). 2017: TNM: Classification of malignant tumors, 8th edition. Wiley.com. https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8
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 2012;23:2479-2516. DOI:10.1093/annonc/mds236
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Sonderauswertung
4. Joinpoint Regression Program, Version 4.9.0.0 - March 2021; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
5. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. "Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates" *Statistics in Medicine* 2000; 19:335-351: (correction: 2001;20:655). DOI:10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z

6. Majek O, Gondos A, Jansen L et al. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. Br J Cancer 2012;106:1875-1880. DOI:10.1038/bjc.2012.189
7. Cancer Statistics Austria. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html
8. Cancer statistics Switzerland. https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/krebs.html
9. 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.
10. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. Lancet Oncol 2012;13:518-527. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70112-2
11. AWMF S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, Januar 2019. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/ [Zugriff: 20. Januar 2024].
12. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:1558-1571. DOI:10.1093/annonc/mdz233
13. Smith AJ, Driman DK, Spithoff K et al. Guideline for optimization of colorectal cancer surgery and pathology. J Surg Oncol 2010;101:5-12. DOI:10.1002/jso.21395
14. André T, Meyerhardt J, Iveson T et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2020; 21:1620-1629. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30527-1
15. 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 2009;20:985-992. DOI:10.1093/annonc/mdn735
16. Alberts SR. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. Crit Rev Oncol Hematol 2012;84:59-70. DOI:10.1016/j.critrevonc.2012.02.007
17. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27:1386-1422. DOI:10.1093/annonc/mdw235
18. Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumor side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. Ann Oncol 2017;28:1713-1729. DOI:10.1093/annonc/mdx175
19. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999;230:309-318. PMID:10493478
20. Merkel S, Bialecki D, Meyer T et al. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. J Surg Oncol 2009;100:349-357. DOI:10.1002/jso.21346
21. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J et al. JCOG Colorectal Cancer Study Group. Hepatectomy followed by mFOLFOX6 versus hepatectomy alone for liver-only metastatic colorectal cancer (JCOG0603): a phase II or III randomized controlled trial. J Clin Oncol 2021;39:3789-3799. DOI:10.1200/JCO.21.01032

22. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II. Ann Oncol 2015;26:702-708. DOI:10.1093/annonc/mdu580

23. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). J Clin Oncol 2019;37:3401-3411. DOI:10.1200/JCO.19.01340

24. 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 2015;16:1306-1315. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9

25. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2020;38:3314-3324. DOI:10.1200/JCO.20.01225

26. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D et al. FOLFOXIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment of BRAF-V600E-mutant metastatic colorectal cancer: the randomized phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) study. J Clin Oncol 2023;41:4143-4153. DOI:10.1200/JCO.22.01420

27. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1065-1075. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70330-4

28. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2017;317:2392-2401. DOI:10.1001/jama.2017.7105

29. https://www.aio-portal.de/stellungnahmen.html?file=files/content/studien/stellungnahmen/2015/statement_der_aio-krk_leitgruppe_raswt_update_18_02_2015 (Zugriff 20. Januar 2024)

30. André T, Shiu KK, Kim TW et al; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2020;383:2207-2218. DOI:10.1056/NEJMoa2017699

31. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S et al. Panitumumab plus fluorouracil and folinic acid versus fluorouracil and folinic acid alone as maintenance therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized PANAMA trial (AIO KRK 0212). J Clin Oncol 2022;40:72-82. DOI:10.1200/JCO.21.01332

32. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019;5:1268-1275. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.1467

33. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. J Clin Oncol 2021;39:273-284. DOI:10.1200/JCO.20.02088

34. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2018;36:773-779. DOI:10.1200/JCO.2017.76.9901

35. 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

36. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK et al. FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators, van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2017;18:1159-1171. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30457-6

37. Quénet F, Elias D, Roca L et al. UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:256-266. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30599-4

38. 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 2011;2:425-434. PMID:21850210.

39. Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase testing prior to treatment with 5-fluorouracil, capecitabine, and tegafur: a consensus paper. Oncol Res Treat 2020;43:628-636. DOI:10.1159/000510258

40. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2019;9:CD002200. DOI:10.1002/14651858.CD002200.pub4

41. Zhang Y, Chan AT, Meyerhardt JA, Giovannucci EL. Timing of aspirin use in colorectal cancer chemoprevention: a prospective cohort study. J Natl Cancer Inst 2021;113:841-851. DOI:10.1093/jnci/djab009

42. Bosetti C, Santucci C, Gallus S et al. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. Ann Oncol 2020;31:558-568. DOI:10.1016/j.annonc.2020.02.012

43. Chu MP, Hecht JR, Slamon D et al. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: secondary analysis of the TRIO-013/LOGiC randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017;3:767-773. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3358

44. Sun J, Ilich AI, Kim CA et al. Concomitant administration of proton pump inhibitors and capecitabine is associated with increased recurrence risk in early stage colorectal cancer patients. Clin Colorectal Cancer 2016;15:257-263. DOI:10.1016/j.clcc.2015.12.008

45. Rahbari NN, Biondo S, Feißt M et al. Randomized clinical trial on resection of the primary tumor versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases. J Clin Oncol 2022;40(17suppl):LBA3507. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3507

46. Morton D, Seymour M, Magill L et al; FOxTROT Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. J Clin Oncol 2023;41:1541-1552. DOI:10.1200/JCO.22.00046

47. Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A et al. Efficacy and safety of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for locally advanced colon cancer: a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Surg 2023;158:683-691. DOI:10.1001/jamasurg.2023.0662

48. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated KRAS G12C. N Engl J Med 2023;389:2125-2139. DOI:10.1056/NEJMoa2308795
49. Strickler JH, Cercek A, Siena S et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2023;24:496-508. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00150-X
50. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2023;402:41-53. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00772-9
51. Stintzing S, Heinemann V, Fischer von Weikersthal L et al. Phase III FIRE-4 study (AIO KRK-0114): Influence of baseline liquid biopsy results in first-line treatment efficacy of FOLFIRI/cetuximab in patients with tissue RAS-WT mCRC. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16):abstr 3507. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3507
52. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S et al. Chemotherapy (doublet or triplet) plus targeted therapy by RAS status as conversion therapy in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 randomised clinical trial. Br J Cancer 2022;126:1264-1270. DOI:10.1038/s41416-021-01644-y
53. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S et al. Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase III TRIPLETE study by GONO. J Clin Oncol 2022;40:2878-2888. DOI:10.1200/JCO.22.00839
54. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet Oncol 2023;24:757-771. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00219-X
55. Punt CJA, Bond M, Bolhuis K et al. First-line systemic treatment in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CRLM): Overall survival of the phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. Ann Oncol 2023;34(Suppl2):S1268. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.019
56. Prager GW, Taieb J, Fakih M et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2023;388:1657-1667. DOI:10.1056/NEJMoa2214963

11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle

- Kolon- und Rektumkarzinom – medikamentöse Tumortherapie

12 Studienergebnisse

- Kolon- und Rektumkarzinom - Studienergebnisse

13 Zulassungsstatus

- Kolorektales Karzinom - Zulassungsstatus von Medikamenten

14 Links

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

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Dirk Arnold
Asklepios Tumorzentrum Hamburg
Asklepios Klinik Altona
Onkologie und Palliativmedizin, mit Sektionen
Hämatologie und Rheumatologie
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
d.arnold@asklepios.com

Prof. Dr. med. Markus Borner
ONCOCARE am Engeriedspital
Riedweg 15
CH-3012 Bern
markus.borner@hin.ch

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer
Allgemein öffentliches Klinikum
Klagenfurt am Wörthersee
Innere Medizin und Hämatologie und Internistische Onkologie
St. Veiter Str. 47
A-9020 Klagenfurt
imuhaem.klagenfurt@kabeg.at

Dipl.-Med. Gerhard Faber
Celenus Teufelsbad Fachklinik
Abteilung Onkologie
Michaelstein 18
38889 Blankenburg
g.faber@teufelsbad-fachklinik.de

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

PD Dr. Birgit Grünberger
Landesklinikum Wiener Neustadt
Abteilungsvorstand Abteilung für Innere Medizin, Hämatologie und intern. Onkologie
Corvinusring 3-5
A-2700 Wiener Neustadt
birgit.gruenberger@wienerneustadt.lknoe.at

Prof. Dr. med. Holger Hebart
Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd
Zentrum Innere Medizin
Wetzgauer Str. 85
73557 Mutlangen
holger.hebart@kliniken-ostalb.de

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
Marchioninistr. 15
81377 München
volker.heinemann@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz
Universitätsmedizin Mannheim
Mannheim Cancer Center
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
ralf.hofheinz@umm.de

Dr. Ron Pritzkuleit
Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkuleit@krebsregister-sh.de

PD Dr. med. Holger Rumpold
Ordensklinikum Linz
Viszeralonkologisches Zentrum
Fadingerstr.1
A-4020 Linz
holger.rumpold@ordensklinikum.at

PD Dr. med. Marianne Sinn
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
ma.sinn@uke.de

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

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Arnold, Dirk	Asklepios Kliniken Hamburg	**Ja** Amgen, Arcus Biosciences, Astellas, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Daichii Sankyo, GSK; Hexal Sandoz, Merck Sharp and Dome, Pierre Fabre Pharma, Sanofi, Servier, Sirtex, Taiho, Takeka, Vitris	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol Meyer Squibb, Daiichi Sankyo, Merck Sharp and Dome, Merck Serono, Pierre Fabre Pharma, Roche, Sanofi, Seagen, Servier, Takeda Zahlreiche "CME-Provider" (wie Art Tempi, From research to Practice, onkowissen, etc.) - die alle ein Multi-Sponsoring als Geschäftsmodell unterhalten.	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Borner, Markus	ONCOCARE am Engeriedspital CH-3012 Bern	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Eisterer, Wolfgang	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Faber, Gerhard	CELENUS Teufelsbad Fachklinik Blankenburg Michaelstein 18 38889 Blankenburg/ Harz	**Ja** Gutachter der Deutschen Rentenversicherung Mitteldeutschland	**Nein**	**Nein**	**Ja** BMS, Pfizer, APOGEPHA, Ipsen	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Folprecht, Gunnar	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Graeven, Ullrich	Kliniken Maria Hilf GmbH; Mönchengladbach	**Ja** Amgen, Takeda	**Ja** Biontech , Bayer	**Nein**	**Ja** Amgen	**Ja** Incyte, Ipsen Bioscience, MacroGenics	**Ja** Boehringer Ingelheim, GSK	**Nein**
Grünberger, Birgit	Universitätsklinikum Wiener Neustadt	**Ja**	**Nein**	**Nein**	**Ja**	**Nein**	**Nein**	**Nein**

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
		MSD, BMS, Eli Lilly, Roche, Bayer, Servier, Astra Zeneca, Amgen, Daiichi-Sankyo, Pierre Fabre, Incyte, Merck, Novartis, BeiGene, Takeda, JazzPharma			MSD, BMS, Eli Lilly, Roche, Bayer, Servier, Astra Zeneca, Amgen, Daiichi-Sankyo, Pierre Fabre, Incyte, Merck, Novartis, BeiGene, Takeda, JazzPharma			
Hebart, Holger	Kliniken Ostalb, Stauferklinikum, Wetzgauer Str. 85, 73557 Mutlangen	**Ja** AbbVie, Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Beigene, BMS, Incyte, Janssen, Merck-group, Novartis, Pfizer, Sanofi, Takeda	**Nein**	**Nein**	**Ja** AbbVie, Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Beigene, BMS, Incyte, Janssen, Merck-group, Novartis, Pfizer, Sanofi, Takeda	**Ja** Bosch Healthcare Solutions GmbH	**Ja** AbbVie, Beigene, Glaxo, Ipsen, Merck, Sobi	**Nein**
Hegewisch-Becker, Susanna	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Heinemann, Volker	LMU Klinikum CCC München Marchioninni-Str. 15 81377 München	**Ja** Merck, Roche, AstraZeneca, GSK, Amgen, Servier, Novartis, Pierre-Fabre, MSD, Janssen, Terumo, SIRTEX, Oncosil, NORDIC, SYSMEX	**Nein**	**Nein**	**Ja** Merck, AstraZeneca, GSK, Amgen, Roche, Sanofi, Servier, Pfizer, Pierre-Fabre, BMS; MSD, Novartis, Seagen, SYSMEX	**Ja** Merck (Inst), Amgen (Inst), Roche (Inst), Servier (Inst)	**Nein**	**Nein**
Hofheinz, Ralf-Dieter	Universitätsmedizin Mannheim	**Ja** Abbvie, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer, Daiichi, GSK, Leo, Lilly, Merck, MSD, Nordic, Onkowissen, Pierre Fabre, Roche, Saladax, Sanofi, Servier, Takeda, WALA	**Nein**	**Nein**	**Ja** Abbvie, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer, Daiichi, GSK, Leo, Lilly, medupdate, Merck, MSD, Nordic, Onkowissen, Piere Fabre, Roche, Saladax, Sanofi, Servier, streamed up, Synlab, Takeda, WALA	**Ja** Deutsche Krebshilfe	**Nein**	**Nein**

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Pritzkuleit, Ron	Institut für Krebsepidemiologie an der Universität zu Lübeck, Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Rumpold, Holger	Ordensklinikum Linz, Seilserstätte 4 4010 Linz Österreich	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Sinn, Marianne	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2. Medizinische Klinik, Zentrum für Onkologie	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Ars Tempi, AStellas, Roche, Falk, MCI, FOMF, U7, DGHO Webinar	**Ja** Amgen, Astra Zeneca, BMS, Incyte, MSD, Böhringer Ingelheim. Abbvie, Roche (Institution)	**Nein**	**Nein**
Weitz, Jürgen	Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- u. Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Wörmann, Bernhard	DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**

Legende:

[1] - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

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

[3] - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

[4] - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

*[5] - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

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

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

[8] - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft