

Archiviert, nicht die  
aktuelle Version der Leitlinie



onkopedia leitlinien



# Rektumkarzinom

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen



## **Herausgeber**

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

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

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

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1 Definition und Basisinformationen	5
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	8
2.4 Risikofaktoren	8
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b>	<b>9</b>
3.1 Vorbeugung	9
3.2 Früherkennung	10
3.2.1 Bevölkerung (Screening)	10
3.2.2 Risikogruppen	11
3.2.2.1 Verwandte von Pat. mit kolorektalem Karzinom	11
3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome	11
3.2.2.3 Colitis ulcerosa	11
3.2.2.4 Morbus Crohn	11
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>11</b>
4.1 Symptome	11
<b>5 Diagnose</b>	<b>12</b>
5.2 Diagnostik	12
5.2.1 Erstdiagnose und empfohlene Diagnostik	12
5.3 Klassifikation	13
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	14
<b>6 Therapie</b>	<b>14</b>
6.1 Therapiestruktur	14
6.1.1 Stadium I	15
6.1.1.1 T1 (niedriges Rezidivrisiko)	15
6.1.1.2 T1 (höheres Rezidivrisiko) - T4	16
6.1.2 Stadien II und III	16
6.1.2.1 Vorbemerkungen	16
6.1.2.2 Operation - Stadien II und III	17
6.1.2.3 Strahlentherapie - Stadien II und III	18
6.1.2.4 „Totale neoadjuvante Therapie“ bei Hochrisiko-Tumoren im Stadium II und III	19
6.1.2.5 Neoadjuvante Chemotherapie	20
6.1.2.6 Adjuvante (postoperative) Chemotherapie nach konventioneller RChT - Stadien II und III	21
6.1.2.7 Organerhalt, nicht-operatives Management nach klinischer Komplettemission durch Strahlenchemotherapie und Immuntherapie	21

6.1.3 Stadium IV .....	22
6.1.3.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen .....	23
6.1.3.1.1 Resektabilität.....	23
6.1.3.1.2 Resektion von Lebermetastasen.....	23
6.1.3.1.3 Resektion von Lungenmetastasen .....	24
6.1.3.1.4 Perioperative medikamentöse Tumorthherapie primär resektabler Metastasen ..	24
6.1.3.2 Konversionstherapie potentiell resektabler Metastasen .....	25
6.1.3.3 Therapie primär nicht resektabler Metastasen .....	26
6.1.3.3.1 Induktionstherapie.....	28
6.1.3.3.1.1 RAS-Wildtyp (RASwt).....	29
6.1.3.3.1.2 RAS-Mutationen .....	29
6.1.3.3.1.3 MSI high/dMMR .....	29
6.1.3.3.2 Erhaltungstherapie .....	30
6.1.3.3.3 Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie .....	30
6.1.3.3.4 Lokale Therapie bei Oligometastasierung.....	32
6.1.3.3.5 Peritonealkarzinose.....	32
6.2 Therapiemodalitäten.....	33
6.2.1 Operation.....	33
6.2.1.1 Primärtumor.....	33
6.2.1.2 Operativer Zugang .....	33
6.2.1.3 Besondere Situationen.....	33
6.2.2 Strahlentherapie .....	33
6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen .....	34
6.2.3.1 5-Fluorouracil.....	34
6.2.3.2 Aflibercept .....	34
6.2.3.3 Bevacizumab .....	34
6.2.3.4 Capecitabin.....	34
6.2.3.5 Cetuximab .....	35
6.2.3.6 Dostarlimab .....	35
6.2.3.7 Encorafenib.....	35
6.2.3.8 Fruquintinib.....	36
6.2.3.9 Ipilimumab.....	36
6.2.3.10 Irinotecan.....	36
6.2.3.11 Nivolumab.....	36
6.2.3.12 Oxaliplatin .....	36
6.2.3.13 Panitumumab.....	37
6.2.3.14 Pembrolizumab .....	37
6.2.3.15 Ramucirumab .....	37
6.2.3.16 Regorafenib .....	37

6.2.3.17 S1 (Tegafur plus Gimeracil und Oteracil) .....	38
6.2.3.18 Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) .....	38
<b>7 Rehabilitation</b> .....	<b>38</b>
<b>8 Nachsorge und Überwachung bei einem watch-and-wait- Vorgehen</b>	<b>39</b>
<b>9 Literatur</b> .....	<b>40</b>
<b>11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle</b> .....	<b>45</b>
<b>12 Studienergebnisse</b> .....	<b>45</b>
<b>13 Zulassungsstatus</b> .....	<b>45</b>
<b>14 Links</b> .....	<b>45</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>46</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>48</b>

# Rektumkarzinom

**ICD-10:** C20

**Stand:** April 2024

## Erstellung der Leitlinie:

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

**Autoren:** Ralf-Dieter Hofheinz, Dirk Arnold, Markus Borner, Wolfgang Eisterer, Gunnar Folprecht, B. Michael Ghadimi, Ullrich Graeven, Birgit Grünberger, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Volker Heinemann, Ron Pritzkeleit, Claus Rödel, Holger Rumpold, Tanja Trarbach, 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 bei 70-75 Jahren. Personen mit genetischer oder erworbener Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

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

Die Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Rektumkarzinom orientiert sich am Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und dem Therapieziel. Im Stadium I steht die Operation (ggf. als lokale Exzision) an erster Stelle. In den Stadien II und III wird für Tumoren im unteren und mittleren Drittel eine präoperative Strahlenchemo- oder Strahlentherapie empfohlen, bei Vorliegen einer Niedrigrisikosituation für ein Lokalrezidiv auch die neoadjuvante Chemotherapie oder primäre Operation (Behandlungskorridor). Eine Totale neoadjuvante Therapie (TNT) wird bei Vorliegen von klinischen Risikofaktoren empfohlen. Rektumkarzinome im oberen Drittel werden in der Regel primär reseziert; bei Vorliegen eines MSS Tumors kann eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgen (mögliche Indikationsstellung siehe unten). Eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie kann nicht ausgesprochen werden; die Durchführung einer adjuvanten Therapie sollte insofern individuell diskutiert werden. Die Option des Organerhalts sollte mit den Pat. besprochen werden; die eingesetzten Strahlentherapie-/Strahlenchemotherapie-Protokolle sollten sich an der Tumor-Ausprägung bzw. am -Stadium orientieren.

Für die Mehrzahl von Pat. im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Bei einer Subgruppe von Pat. ist auch in dieser Situation eine Heilung durch Metastasen-Resektion 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.

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

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

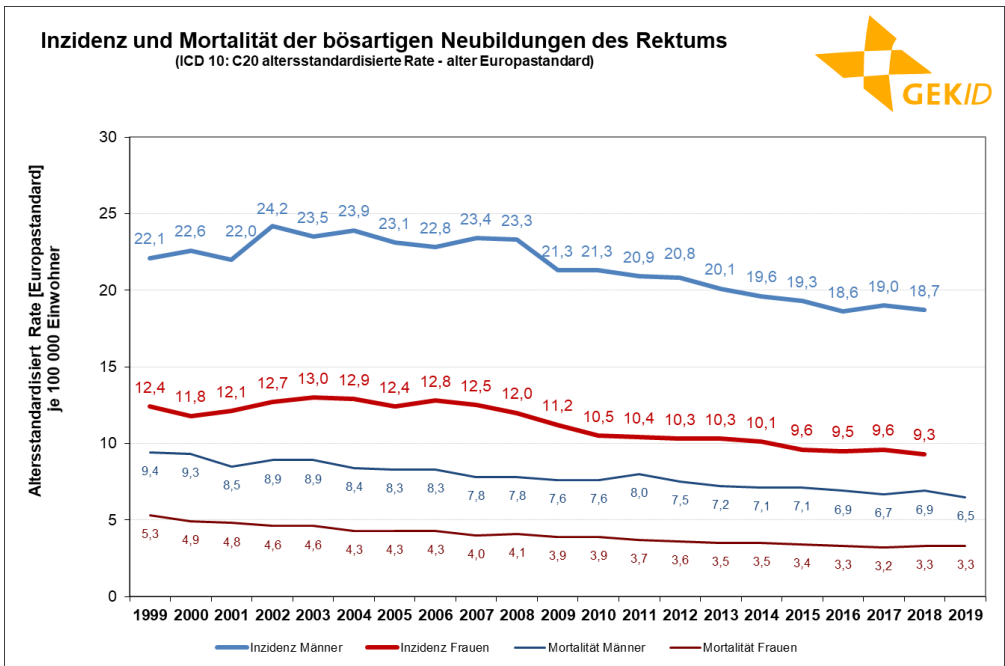
### 2.2 Epidemiologie

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

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

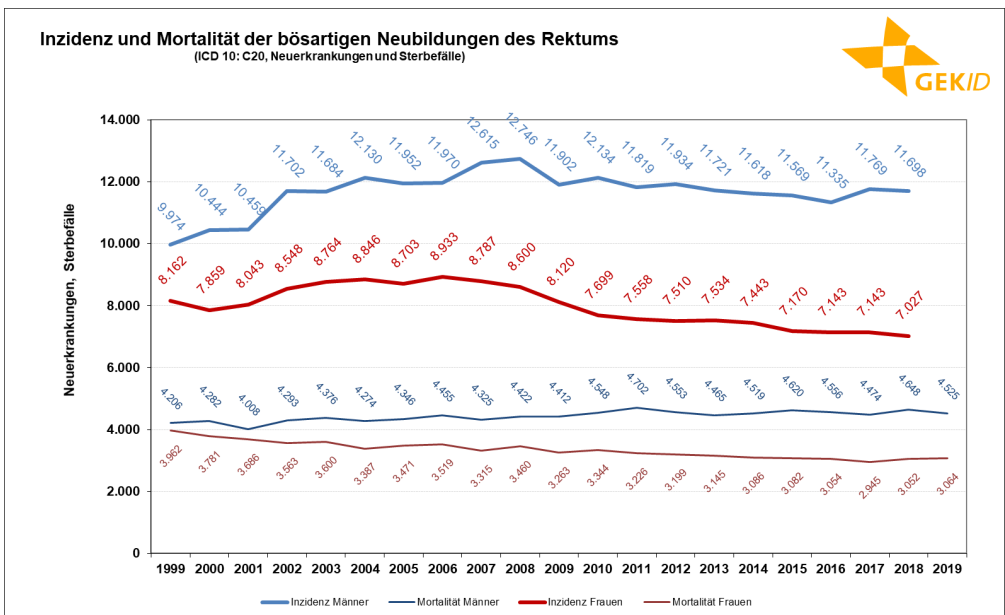
Die altersstandardisierten Erkrankungsraten – also die Erkrankungswahrscheinlichkeit –, ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten – die Sterbewahrscheinlichkeit –, zeigen über die vergangenen 15 Jahre sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen sinkenden Verlauf, siehe [Abbildung 1](#). Dieses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

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



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

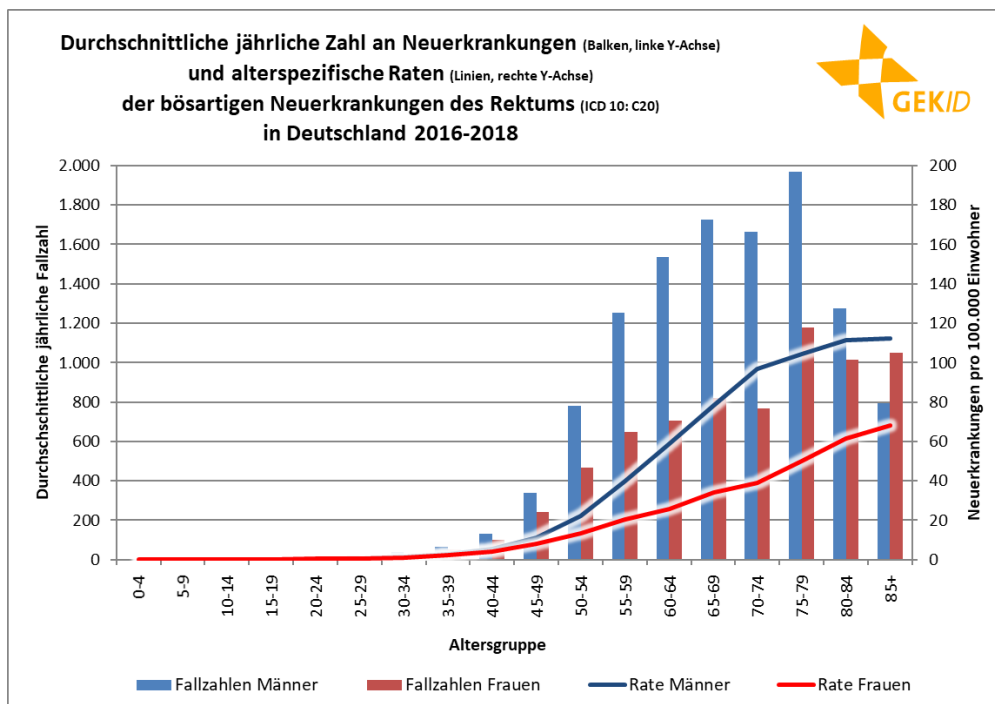
**Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz und Mortalität der bösartigen Neubildungen des Rektums (ICD 10: C20) in Deutschland - Fallzahlen [3]**





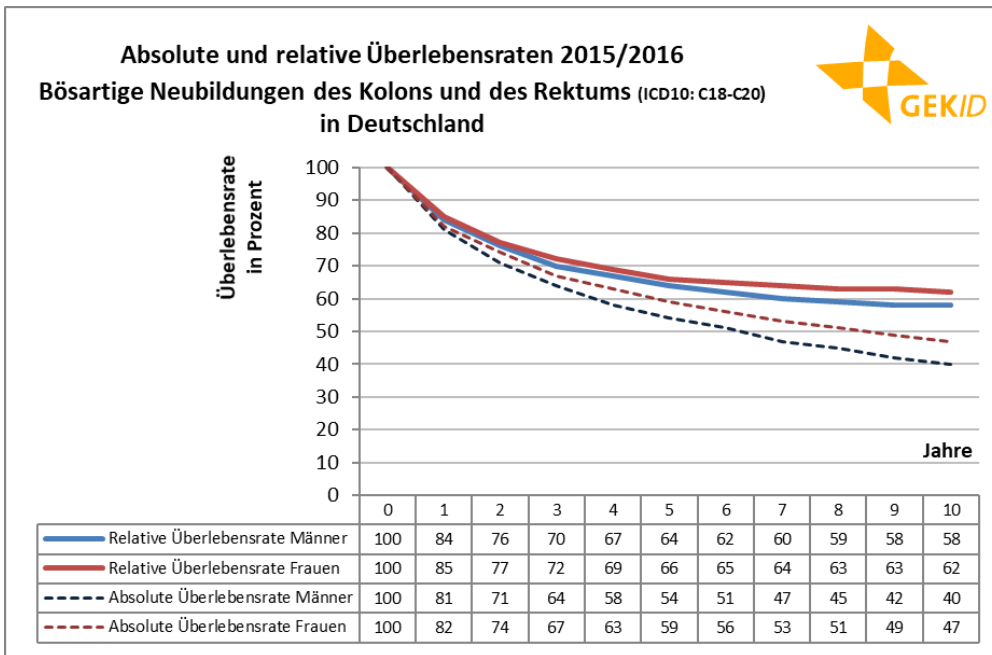
Bis zum 40. Lebensjahr spielen Tumoren des Rektums praktisch keine Rolle. Ab dann steigen die Erkrankungsraten bei beiden Geschlechtern stetig an und erreichen in der höchsten Altersgruppe (85 Jahre und älter) ihren Höchststand (siehe [Abbildung 3](#) [Linien]). Die Rate der Männer liegt dabei von Beginn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

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



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

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



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

## 2.3 Pathogenese

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

## 2.4 Risikofaktoren

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

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

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

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

## **3 Vorbeugung und Früherkennung**

### **3.1 Vorbeugung**

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

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

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

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

## 3.2 Früherkennung

### 3.2.1 Bevölkerung (Screening)

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

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

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

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

**Tabelle 1: Darmkrebs-Screening**

Untersuchung	Deutschland	Österreich
Digitale Rektale Untersuchung	Jährlich ab dem 50. Lebensjahr	Jährlich ab dem 40. Lj.
Test auf okkultes Blut im Stuhl (immunchemisch, iFOBT)	Jährlich zwischen dem 50. und 54. Lj.; zweijährlich ab dem 55. Lj. als Alternative zur Koloskopie	Jährlich ab dem 40. Lj.
Totale Koloskopie	Männer ab dem 50. Lj (D), Frauen ab dem 55. Lj (D) Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund*	Ab dem 45. Lj., bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre

Legende:

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

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

## 3.2.2 Risikogruppen

### 3.2.2.1 Verwandte von Pat. mit kolorektalem Karzinom

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

### 3.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome

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

### 3.2.2.3 Colitis ulcerosa

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

### 3.2.2.4 Morbus Crohn

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

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Symptome

Charakteristische Frühsymptome fehlen. Die Beschwerden können folgendermaßen klassifiziert werden:

#### Lokale Symptome

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

#### Allgemeinsymptome

- ungewollte Gewichtsabnahme

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

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

## 5 Diagnose

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose und empfohlene Diagnostik

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

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

Diagnostik	Untersuchung	Anmerkung
Neu aufgetretene Symptome	Digitale rektale Untersuchung	
	komplette Koloskopie mit Biopsie	Spätestens postoperativ, falls präoperativ nicht durchführbar
	Rektoskopie / Sigmoidoskopie mit Biopsie	Bei nicht durchführbarer Koloskopie
	Virtuelle Koloskopie	Bei nicht durchführbarer Koloskopie
Ausbreitung / Therapieplanung	Starre Rektoskopie	Goldstandard zur Definition des Tumorabstands ab ano
	Qualitätsgesicherte MRT Becken	Ggf. + EUS (Endosonographie)
	CT + EUS	Falls eine MRT nicht durchführbar ist [9]
	Gynäkologische Untersuchung	Bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Infiltration von Vagina oder Uterus
	Zystoskopie	Bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Infiltration der Blase
	Sphinktermanometrie	Bei klinischem Verdacht auf Funktionsstörung
	Sonographie Abdomen	Empfehlung S3 Leitlinie
	CT Abdomen (alternativ MRT Abdomen)	Zusätzlich empfohlen, insb. bei sonographischem V. a. Lebermetastasen oder bei nicht optimaler Beurteilbarkeit in der Sonographie
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	Empfehlung S3 Leitlinie [8]
	CT Thorax	Zusätzlich empfohlen
	CEA	
	MSI (Mikrosatelliteninstabilität)	Soll bei Diskussion über Therapieoptionen im Tumorboard vorliegen

Die **qualitätsgesicherte MRT-Untersuchung** ist die Untersuchungsmethode der Wahl, um die Lage des Tumors (oberes/mittleres/unteres Drittel) sowie dessen Ausbreitung ins perirektale Fettgewebe und die Beziehung zum zirkumferenziellen Resektionsrand (CRM) zu bestimmen.

Sie soll darüber hinaus folgende Parameter beschreiben: (i) extramurale Veneninvasion (EMVI) als relevanter prognostischer Faktor, (ii) Lymphknotenbefall (Kriterien für lymphonodale Positivität sind der Kurzachsendurchmesser, der mehr als 9 mm betragen sollte oder falls dies nicht vorliegt, morphologische Kriterien wie „round shape“, irreguläre Begrenzung und pathologisches Binnenreflexmuster berücksichtigen sollte), (iii) Beziehung zu Nachbarorganen (T4 Tumor), (iv) Verdacht auf Befall lateraler Lymphknoten (d.h. iliakal-externer und -interner LKs und Obturatorius LKs (jeweils nodal-positiv gewertet bei Kurzachsendurchmesser über 7mm) [52].

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

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

### 5.3 Klassifikation

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

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

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

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

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

Klassifikation	UICC [1]	ESMO [2]
Unteres Rektumdrittel	< 6 cm	< 5 cm
Mittleres Rektumdrittel	> 6 - 12 cm	> 5 - 10 cm
Oberes Rektumdrittel	> 12 - 16 cm	> 10 - 15 cm

## 5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

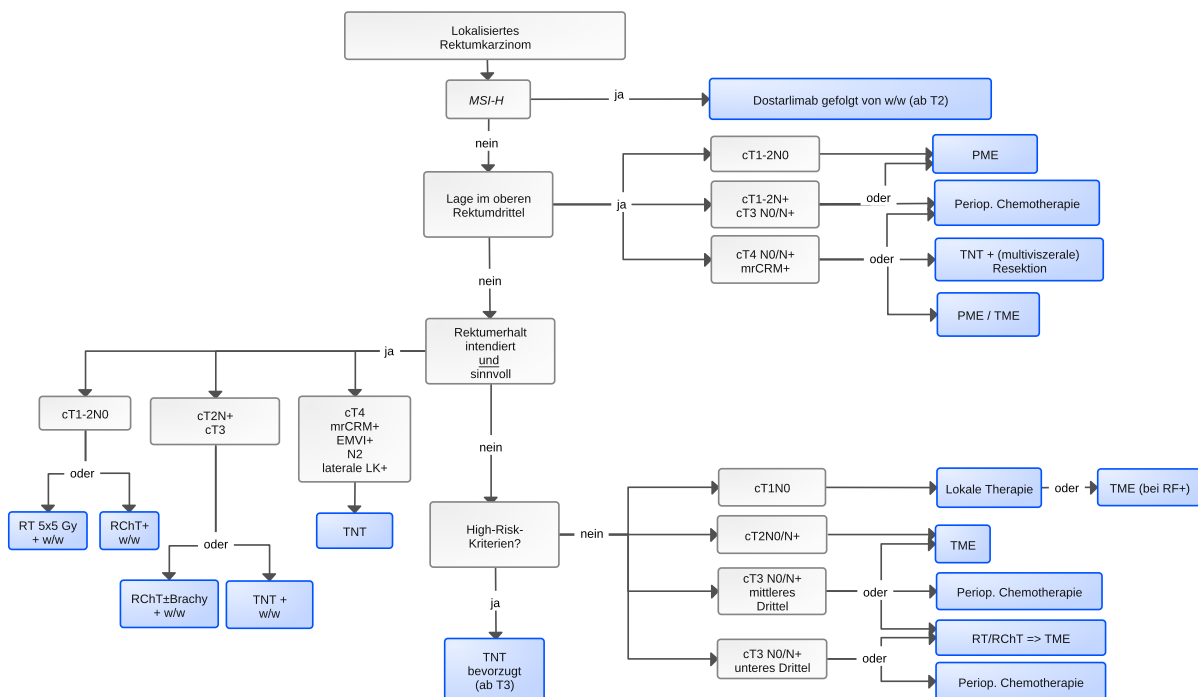
Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe [Wissensdatenbank Geriatrisches Assessment](#). Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests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

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Grundlage der Behandlungsempfehlung an den Pat. ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren. Therapie - Algorithmen sind in [Abbildung 5](#) und [6](#) dargestellt.

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



Legende:

  kurativ intendierte Therapie;

cCR - klinische Komplettremission; PME - Partielle Mesorektumexzision; TME - Totale Mesorektumexzision; w/w - watch & wait; TNT - totale neoadjuvante Therapie; RT - Strahlentherapie; RChT - Strahlenchemotherapie; RF - Risikofaktoren; MSI-H - hohe Mikrosatelliteninstabilität; EMVI+ - extramurale Gefäßinvasion; TNT - totale neoadjuvante Therapie; mrCRM+ - positiver präoperativer zirkumferenzieller Resektionsrand im MRT; LK+ - befallene Lymphknoten; Brachy - Brachytherapie



**Tabelle 5: Behandlungskorridore beim lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom mit Mikrosatelliten-Stabilität (MSS / profizientem MMR) nach Lokalisation, Risikokonstellation und Therapieintention.**

<b>Oberes Rektumdr Drittel (12 - 16 cm ab ano)</b>			
	cT1-2 N0	cT3 N0/1 cT1-2 N1-2	cT4; mrCRM+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PME/TME</li> <li>• Endoskop. Resektion (bei low-risk)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PME/TME</li> <li>• Neoad. FOLFOX/CapOx → PME/TME</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PME/TME</li> <li>• Neoad. FOLFOX/CapOx → PME/TME</li> <li>• TNT → PME/TME</li> </ul>
<b>Mittleres Rektumdr Drittel (6 - 12 cm ab ano)</b>			
	cT1 N0	cT2 N0/1 cT3 N0/1	cT4, cN2, mrCRM+; EMVI+; Laterale LK+
Geplante Operation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TME</li> <li>• Endoskop. Resektion (bei low-risk)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TME</li> <li>• Neoad. FOLFOX/CapOx → TME</li> <li>• RChT / 5 x 5 Gy → TME</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TNT → TME</li> </ul>
Intendierter Organerhalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RChT / 5x5 Gy → WW/LE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RChT (+/- Brachy-Thp.) → WW/LE</li> <li>• TNT → WW/LE (bei T3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TNT → WW/LE</li> </ul>
<b>Unteres Rektumdr Drittel (0 - 6 cm ab ano)</b>			
	cT1 N0	cT2 N0/1 cT3 N0/1	cT4, cN2, mrCRM+; EMVI+; Laterale LK+
Geplante Operation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TME</li> <li>• Endoskop. Resektion (bei low-risk)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoad. FOLFOX/CapOx → TME</li> <li>• RChT / 5x 5 Gy → TME</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TNT → TME</li> </ul>
Intendierter Organerhalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RChT / 5x5 Gy → WW/LE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RChT (+/- Brachy-Thp.) → WW/LE</li> <li>• TNT → WW/LE (T3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TNT → WW/LE</li> </ul>

**Legende:**

5 x 5 Gy - Kurzzeitradiatio mit 5x5 Gy; LE - Lokale Excision; mrCRM+ - befallener zirkumferenzieller Resektionsrand im MRT; PME - Partielle mesorektale Excision; RChT Strahlenchemotherapie; Thp. - Therapie; TME Totale mesorektale Excision; TNT - Totale neoadjuvante Therapie; WW - Watch and wait

Notabene (i): Die Reihenfolge der Benennung der Optionen impliziert keine Präferenz.

Notabene (ii): Die Behandlungsempfehlungen in den Spalten 2 und 3 verstehen sich vorbehaltlich einer mrCRM-Negativität sowie bei Ausschluss von positiven lateralen Lymphknoten und einer N2-Situation.

Notabene (iii): Neoad. FOLFOX/CapOx nur falls CRM>3mm, Sphinktererhalt möglich bei T2N1 und T3 N0/1.

### 6.1.1 Stadium I

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

#### 6.1.1.1 T1 (niedriges Rezidivrisiko)

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

- Durchmesser < 3 cm
- G1 / 2: gute oder mäßige histologische Differenzierung
- L0: keine Infiltration von Lymphgefäßen

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

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

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

### 6.1.1.2 T1 (höheres Rezidivrisiko) - T4

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

- Unteres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\geq 2$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- Mittleres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\geq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- Oberes Rektumdrittel: partielle Mesorektumexzision mit einem minimalen distalen Abstand  $\geq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand oder TME.

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

## 6.1.2 Stadien II und III

### 6.1.2.1 Vorbemerkungen

Der Therapieanspruch in den Stadien II und III ist kurativ. Rezidive treten lokal, aber vor allem systemisch in der Leber und/oder in der Lunge auf. Die lokale Rezidivrate liegt bei 5-12% nach TME, die systemische Rezidivrate bei 35-45% in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie weiteren biologischen und individuellen Risikofaktoren. Aufgrund der anatomischen Situation im kleinen Becken sind Lokalrezidive bei Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel besonders komplikationsträchtig. Das rechtfertigt ihre Verhinderung als eigenes, wichtiges Therapieziel. Durch präoperative Strahlenchemo- oder Strahlentherapie und durch qualitätsgesicherte Chirurgie kann die Lokalrezidivrate - betrachtet man alle Pat. im Stadium II und III - auf etwa 5-6% gesenkt werden [10]. Die systemische perioperative medikamentöse Tumorthherapie trägt ebenfalls zur Reduzierung der Lokalrezidivrate bei, wird aber vor allem mit dem Ziel der Verhinderung von Fernmetastasen empfohlen [11].

Für Karzinome im unteren und mittleren Rektumdrittel wurde traditionell die präoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie empfohlen. Bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel ist der Nutzen der Strahlentherapie sehr limitiert; hier wird prinzipiell ein Vorgehen analog zum Kolonkarzinom präferiert, d.h. eine primäre Resektion des Tumors oder eine neoadjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen MSS-Tumoren, siehe [Leitlinie Kolonkarzinom](#).

Die qualitätsgesicherte Bildgebung kann Patienten mit einem sehr niedrigen Risiko für ein Lokalrezidiv detektieren, so dass für diese Patienten auf die, bisher uniform empfohlene, neoadjuvante Radiatio verzichtet werden kann. Die bisher sehr konservativ gefassten Kriterien für den optionalen Verzicht auf Radiatio (T3 Tumor mit maximaler Infiltration von 5mm ins perirektale Fett ohne klar befallene Lymphknoten), können nach Daten insbesondere der OCUM- und PROSPECT-Studie erweitert werden. In der PROSPECT Studie wurden T3 Tumoren unabhängig

vom Nodalbefall inkludiert, insofern der Abstand zum zirkulären Resektionsrand (CRM) mindestens 3mm betrug und eine kontinenzershaltende Chirurgie möglich war [61]. In dieser Studie wurde die neoadjuvante Chemotherapie mit einer neoadjuvanten Strahlenchemotherapie verglichen. Für das oben beschriebene Pat.-Kollektiv konnte die Nicht-Unterlegenheit der 3-monatigen neoadjuvanten FOLFOX-Therapie hinsichtlich des DFS gezeigt werden. Auch die Lokalrezidivraten unterschieden sich nicht zwischen beiden Armen und lagen unter 2%. In der OCUM-Studie, einer großen Phase-II-Studie mit prospektiv definiertem Behandlungsalgorithmus, wurden nur Pat. neoadjuvant strahlenchemotherapiert, deren Tumor (i) im mittleren Rektumdrittel liegend einen bedrohten CRM ( $\leq 1\text{mm}$ ) bzw. eine T4 Situation aufwies oder (ii) im unteren Drittel liegend ein T3 bzw. T4 Stadium hatte [60]. In beiden Studien (PROSPECT und OCUM) lag die Rate an Lokalrezidiven in den definierten Gruppen bei lediglich 2-3%.

Eine singuläre Standard-Therapie in den Stadien II und III kann daher *nicht mehr definiert* werden. Für bestimmte Subgruppen (etwa T3 N1 mit freiem CRM im mittleren Drittel) kommen mehrere Behandlungsoptionen in Betracht, so dass hier Behandlungskorridore definiert werden (vgl. [Tabelle 5](#)).

Pat. sollten über diese Optionen aufgeklärt werden. In [Abbildung 5](#) wurde anhand von „Kernfragestellungen“ bzw. Therapiezielen ein Therapiealgorithmus erstellt, der verschiedene evidenzbasierte Therapie-Optionen je nach Tumorstadium und Therapieziel berücksichtigt.

Die Option des Organerhalts wurde in der Vergangenheit oft nach einer kompletten klinischen Remission in Anspruch genommen, die im Rahmen einer neoadjuvanten Strahlenchemotherapie „zufällig“ nachgewiesen worden war. Zwischenzeitlich ist aber – nicht zuletzt durch die Daten etwa der OPRA- [57, 62] und der OPERA-Studien [58] – gut gezeigt, dass der Organerhalt nach einer Strahlenchemotherapie auch ein *primäres* Therapieziel sein kann. Auch diesem Sachverhalt wird im Therapiealgorithmus Rechnung getragen; für unterschiedliche Tumorstadien sind hierbei verschiedene bzw. unterschiedlich intensive Strahlenchemotherapie-Schemata untersucht.

Für die etwa 2-3% Pat. mit lokal fortgeschrittenen, MSI-H / dMMR Rektumkarzinomen sollte die Möglichkeit einer Immuncheckpointinhibitor-Therapie ohne Radiatio und / oder Operation diskutiert werden. In einer laufenden Phase-II Studie waren bei allen bisher auswertbaren Pat. nach sechs Monaten einer primären Dostarlimab-Therapie komplette klinische Remissionen nachweisbar. Während des bislang noch kurzen medianen Follow-up war kein Fall eines „local regrowth“, d.h. eines erneuten Wachstums des Primarius nach einer initialen klinischen kompletten Remission (cCR) aufgetreten [13]. Die Immuntherapie bei MSI-H/dMMR Rektumkarzinomen ist bis dato noch nicht zugelassen. Eine Handreichung der DGHO kann bei der Beantragung dieser Therapie hilfreich sein (<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/immuncheckpoint-inhibitoren/immuncheckpointinhibitor-20230508>).

In den folgenden Kapitel [6.1.2.2](#). bis Kapitel [6.1.2.7](#) werden die einzelnen Behandlungsmodalitäten sowie ihre mögliche Indikationsstellung im Kontext des Behandlungskorridors detaillierter beschrieben. Die [Tabelle 5](#) gibt darüber hinaus einen weiteren Überblick über die Behandlungsoptionen nach Lokalisation und Stadium des Primarius.

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

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

- Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mit Entnahme und histologischer Aufarbeitung von  $\geq 12$  Lymphknoten

- Angemessener Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe
- Respektierung der Intaktheit der Faszie des Mesorektums ohne Verletzung derselben
- En - Bloc - Resektion von tumoradhärenten Organen
- Schonung der autonomen Beckennerven

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

Die primäre qualitätsgesicherte Chirurgie des Rektumkarzinoms im mittleren Drittel kann auch ohne neoadjuvante Strahlentherapie/Strahlenchemotherapie durchgeführt werden, wenn im MRT alle Kriterien für ein niedriges Risiko für ein Lokalrezidiv erfüllt sind. Dies gilt insbesondere für Tumoren, die einen sicher freien CRM haben, keine EMVI nachweisbar ist und der Tumor sicher kontinenterhaltend resektabel ist [60]. Des Weiteren sollten eine N2-Situation und laterale Lymphknotenmetastasen ausgeschlossen sein. In der laufenden ACO/ARO/AIO 18.2 Studie wird die primäre Chirurgie bei Tumoren mit einem niedrigen Risiko für ein Lokalrezidiv (d.h. Tumoren im oberen Drittel sowie Tumoren im mittleren Drittel mit freiem CRM [ $>2\text{mm}$ ] und maximaler Infiltration ins perirektale Fett von 10mm unabhängig vom Lymphknotenstatus) verglichen mit der neoadjuvante 3-monatigen Oxaliplatin-basierten Chemotherapie.

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

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

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

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

Im Vergleich zur präoperativen alleinigen, konventionell fraktionierten Strahlentherapie führt die kombinierte Strahlenchemotherapie zu höheren pathohistologischen Remissionsraten und einer verbesserten, lokoregionären Kontrolle. Sie war in der AIO/ARO/CAO-04 Studie darüber hinaus der postoperativen Strahlenchemotherapie hinsichtlich der Lokalrezidivrate überlegen. Eine Erhöhung der Rate von Pat. mit krankheitsfreiem Überleben oder Gesamtüberlebensrate wurde in den bisher publizierten Studien nicht erzielt.

Fluoropyrimidine sind die wirksamsten Medikamente in der kombinierten Strahlenchemotherapie, mit einer niedrigen Nebenwirkungsrate. Die Gabe von 5-Fluorouracil als Dauerinfusion während der Bestrahlung ist effektiver als die Bolustherapie. Eine Modulation des 5-FU Metabolismus durch Folinsäure verbesserte die Langzeitergebnisse nicht. Die perioperative Gabe von Capecitabin ist 5-FU nicht unterlegen und führte in einer Studie zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Die Ergebnisse randomisierter Studien zur Kombination von 5-FU

oder Capecitabin mit Oxaliplatin während der Strahlentherapie lassen sich nach Ergebnissen einer Metaanalyse wie folgt zusammenfassen: (i) gastrointestinale Toxizität signifikant gesteigert, Hämatotoxizität vergleichbar; (ii) DFS gering, aber signifikant verbessert (HR 0.90, 95% CI 0.81 – 0.99); (iii) geringere Rate an Fernmetastasen. Nach Daten einer Metaanalyse ist der klinisch moderate Benefit insbesondere bei jüngeren Pat. unter 60 Jahren zu beobachten. Eine Steigerung der R0 Resektionsraten bzw. eine Erhöhung der Chance auf Sphinktererhalt ergab sich in keiner der Studien, die die Addition von Oxaliplatin zu einer neoadjuvanten Strahlenchemotherapie untersucht haben. Eine Kombination von Fluoropyrimidinen mit Oxaliplatin wird daher zur neoadjuvanten Strahlenchemotherapie nicht prinzipiell empfohlen, kann aber bei jüngeren Pat. erwogen werden [10]. Details zu Dosierung und Applikation der Chemotherapie sind im Anhang [Medikamentöse Tumorthherapie – Protokolle](#) zusammengefasst.

Auf eine Strahlentherapie im mittleren Drittel kann bei Vorliegen definierter Kriterien nach Maßgabe der PROSPECT- und OCUM-Studien verzichtet werden. Die Kriterien sind in Kapitel [6.1.2.1](#) beschrieben. Für eine stringente Qualitätssicherung der MRT-Bildgebung bei Verzicht auf eine Strahlentherapie ist Sorge zu tragen.

Eine ausschließliche adjuvante (postoperative) Strahlentherapie hat weder einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben noch auf die Gesamtüberlebenszeit, führt aber zur Verringerung der Lokalrezidivraten bei zuvor nicht bestrahlten Pat. Nach inkompletter Vorderwandresektion im Stadium I ist die Strahlentherapie eine experimentelle Option im Rahmen klinischer Studien. Daten und Empfehlungen zum Vorgehen nach erfolgreicher, primärer Strahlenchemotherapie sind in Kapitel [6.1.2.5](#) zusammengefasst.

#### **6.1.2.4 „Totale neoadjuvante Therapie“ bei Hochrisiko-Tumoren im Stadium II und III**

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

In mehreren randomisierten Studien zeigte die „Totale neoadjuvante Therapie“ (TNT) einen signifikanten Benefit im krankheitsfreien Überleben, insbesondere für Pat., deren Tumoren folgende „Hochrisikocharakteristika“ aufwiesen (Kriterien der RAPIDO-Studie): (i) T4-Tumoren, (ii) Tumoren mit bedrohtem / befallenen mesorektalen Resektionsrand, (iii) EMVI-Positivität, (iv) N2-Status und (v) vergrößerte laterale Lymphknoten [12, 53, 55].

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

Gemäß interdisziplinären Empfehlungen von Arbeitsgruppen der Deutschen Krebsgesellschaft können folgende Prinzipien bei der Therapieplanung Anwendung finden [51]: (i) Die Strahlentherapie kann als Kurzzeit-Radiatio (5x5 Gy) oder Langzeit-Strahlenchemotherapie erfolgen. (ii) Die Chemotherapie sollte über 3 bis 4.5 Monate verabreicht werden, wobei nach Daten der CAO/ARO/AIO-12 und der OPRA-Studien die Konsolidierungs-Chemotherapie bevorzugt werden sollte, wenn das Therapieziel eine möglichst hohe Rate an klinischen Komplett-Remissionen

(cCR) ist. Die Chemotherapie sollte mit FOLFOX oder CapOx durchgeführt werden; der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Irinotecan (etwa im FOLFIRINOX-Regime) ist nicht belegt.

#### **6.1.2.5 Neoadjuvante Chemotherapie**

In der PROSPECT-Studie wurden nodal-positive T2- und T3-Adenokarzinome des Rektums unabhängig vom Nodalbefall inkludiert, insofern der Abstand zum zirkulären Resektionsrand (CRM) mindestens 3mm betrug und eine kontinenzhaltende Chirurgie möglich war [54]. Es wurden vorwiegend Tumoren im mittleren Drittel eingeschlossen. In dieser Studie wurde die neoadjuvante Chemotherapie mit drei Monaten FOLFOX mit einer neoadjuvanten Strahlenchemotherapie verglichen. Bei unzureichendem Ansprechen auf FOLFOX (definiert als Tumorschrumpfung <20% oder weniger als vier verabreichten FOLFOX Zyklen) konnte eine zusätzliche RChT erfolgen. Die Nicht-Unterlegenheit der neoadjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des DFS – der primäre Endpunkt – wurde gezeigt: Nach einem medianen Follow-up von 58 Monaten betrug die 5-Jahres DFS Rate 80,8% im FOLFOX- und 78,6% im RChT-Arm (HR 0,92; 90,2% CI 0,74-1,14; Test auf Nicht-Unterlegenheit:  $p=0.005$ ).). Auch das Gesamtüberleben unterschied sich nicht (HR 1,04; 95% CI 0,74-1,44; n.s.). In beiden Armen wurden weniger als 2% Lokalrezidive diagnostiziert (HR 1,18; 95% CI 0,44-3,16; n.s.). Die Patient-reported outcomes (PRO) wurden in einer ausführlichen Publikation separat berichtet [54]. Die Nebenwirkungen und die Funktionalität unterschieden sich zwischen den Armen hinsichtlich der Frequenzen und des Zeitpunkts des Auftretens: Während der neoadjuvanten Therapie zeigten Patienten unter FOLFOX weniger Diarrhö und eine bessere Darmfunktion, wohingegen Patienten im RChT Arm weniger Angst, Appetitverlust, Verstopfung, Depressivität, Dysphagie, Dyspnoe, Ödeme, Fatigue, Mukositis, Übelkeit und Erbrechen sowie Neuropathie beklagten. 12 Monate postoperativ hingegen hatten FOLFOX Patienten signifikant weniger Fatigue und Neuropathie und eine bessere Sexualfunktion. Zu keinem Zeitpunkt zeigten sich Unterschiede zwischen den Armen hinsichtlich der Blasenfunktion und der „Health-related quality of life“.

Die Ergebnisse der PROSPECT-Studie werden durch eine auf dem ESMO-Kongress 2023 vorgestellte zweite randomisierte Studie bestätigt, die ähnlich aufgebaut war und in Asien durchgeführt worden war. Diese CONVERT-Studie verglich die neoadjuvante Chemotherapie mit einer RChT für Patienten, deren Tumoren bis 12 cm ab ano im Stadium II/III, welche die mesorektale Faszie nicht bedrohten [56]. Zwischen Juni 2014 und Oktober 2020 wurden Patienten randomisiert zwischen 4 Zyklen CapOx oder RChT mit Capecitabin (50Gy in 25 Fraktionen). Nach der Operation war die Komplettierung mit vier bzw. sechs Zyklen CapOx vorgesehen. Der primäre Endpunkt war das lokoregionär rezidivfreie Überleben. Im Standardarm wurde ein 3-Jahres lokoregionär rezidivfreies Überleben von 93% angenommen; die Nicht-Unterlegenheitsmarge wurde mit einer HR von <1.6 festgelegt. N=663 Patienten wurden eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 60 Jahre. Die Patientenpopulation umfasste nicht nur Tumoren mit einem niedrigen Risiko für Lokalrezidive. Die Anzahl an T4 Tumoren lag bei 26%, Tumoren im unteren Drittel machten 41% der Patienten aus, und die EMVI war bei etwa 20% und laterale Lymphknoten waren bei 10% der Tumoren positiv. Damit waren in CONVERT Patienten mit deutlich größeren Tumoren eingeschlossen, entsprechend einem höheren Rezidivrisiko. Der primäre Endpunkt wurde zwar verfehlt (3-Jahres Lokalrezidivraten 97,4% versus 96,3% zu Ungunsten der Chemotherapie; HR 1,08, 95% CI 0,46-2,54), der Unterschied ist aber klinisch nicht relevant. Dies gilt umso mehr, als das DFS und das – allerdings noch präliminäre – Gesamtüberleben nahezu identisch sind (3-Jahres DFS RChT 87,9% versus Chemotherapie 89,2%; HR 0,88, 95% CI 0,54-1,44). Vergleicht man die Langzeittoxizitäten, so stehen 29,2% Grad 2-4 Toxizitäten im RChT-Arm nur 19% im Chemotherapie-Arm gegenüber.

Zusammenfassend ist damit die neoadjuvante Chemotherapie eine in zwei randomisierten Studien belegte Alternative zur neoadjuvanten RChT für Pat., die die Einschlusskriterien der PROSPECT erfüllen.

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

Während der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie beim Rektumkarzinom nach einer Rektumresektion ohne präoperative Bestrahlung gesichert ist (siehe Cochrane-Metaanalyse) wird die adjuvante Chemotherapie *par principe* nach einer kombinierten Strahlenchemotherapie oder Kurzzeitstrahlentherapie und TME-Chirurgie kontrovers beurteilt. In einer Metaanalyse, die vornehmlich Studien mit Bolus-Applikation von 5-FU untersucht hat, konnte weder ein Vorteil bei der krankheitsfreien noch bei der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden. Diese Metaanalyse ist jedoch methodisch problematisch; sie belegt aber zumindest, dass Bolus-Schemata nicht mehr eingesetzt werden sollen. Nach neoadjuvanter Strahlenchemotherapie kann demnach eine adjuvante Chemotherapie mit optimalen Fluoropyrimidin-Schemata angeboten werden. Eine gute Datenbasis hat z.B. Capecitabin. Die vorliegenden Studiendaten erlauben es nicht, dezidierte differenzialtherapeutische Empfehlungen basierend auf dem Grad bzw. Ausmaß des Ansprechens des Tumors auf die neoadjuvante Strahlenchemotherapie zu machen. Ein genereller Einsatz von Oxaliplatin in der adjuvanten Chemotherapie ist aus den Studiendaten nicht zu rechtfertigen. Jüngere Pat. mit einem erhöhten Rezidivrisiko (ypStadium III) sollten über die Möglichkeit einer zusätzlichen Oxaliplatin-Therapie (wie sie beispielsweise in der großen randomisierten Phase-II-ADORE-Studie untersucht wurde) beraten werden [10]. Die Dauer der perioperativen Chemotherapie sollte sich insgesamt auf maximal 6 Monate addieren, z.B. durch weitere 5-6 Zyklen Capecitabin adjuvant oder 8 Zyklen FOLFOX. Pat. nach einer primären Resektion, bei denen keine neoadjuvante Strahlenchemotherapie zum Einsatz gekommen ist, können nach Daten der SCOT-Studie in Analogie zum Kolonkarzinom adjuvant behandelt werden (d.h. 3 oder 6 Monate je nach Risikoprofil, siehe [Kolonkarzinom](#))

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

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

### **6.1.2.7 Organerhalt, nicht-operatives Management nach klinischer Komplettremission durch Strahlenchemotherapie und Immuntherapie**

Bei Vorliegen einer kompletten klinischen Remission (cCR) nach Strahlenchemotherapie bzw. TNT, gesichert durch qualitätsgesicherte bildgebende Verfahren und erfahrene Untersucher, kann auf eine Operation verzichtet werden. Die Datenbasis für ein solches Vorgehen ist mittlerweile auch im europäischen Patientengut gut, die Beobachtungszeit der berichteten Pat. ist indes in der Regel noch kurz. Daher ist auch weiterhin die Einbringung dieser Pat. in Studien oder Register zu empfehlen, um bessere Langzeitdaten zu erhalten.

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

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

Monaten einer primären Dostarlimab-Therapie komplette klinische Remissionen nachweisbar [13]. Während des bislang noch kurzen medianen Follow-up war kein Fall eines Lokalrezidiv aufgetreten. Immuncheckpointinhibitoren sind bislang nicht zur Therapie lokal fortgeschrittener MSI-H Rektumkarzinome zugelassen. Wenn ein solches Organerhalt-Konzept angewandt wird, sollten nach 3 und 6 Monaten Therapie klinische Kontrollen erfolgen. Die posttherapeutische Watch-and-wait-Strategie sollte wie unten aufgeführt durchgeführt werden

Eine ausführliche Aufklärung des Pat. und eine Bereitschaft zu einer engmaschigen, mindestens 5-jährigen Nachsorge ist zu fordern. Die optimale Gestaltung der Überwachung bzw. des „watch & wait“ Vorgehens ist Gegenstand von Studien; folgendes Follow-up-Procedere kann nach Maßgabe einer internationalen Expertenkommission empfohlen werden [17] (vgl. auch [Tabelle 8](#)): Follow-up für 5 Jahre nach Dokumentation der cCR; für drei Jahre 3-monatlich CEA, dann halbjährlich; für zwei Jahre 3-monatlich digital-rektale Untersuchung, MRT und Endoskopie, dann halbjährlich; für 5 Jahre CT Thorax/Oberbauch Monate 6,12,24,36,48,60.

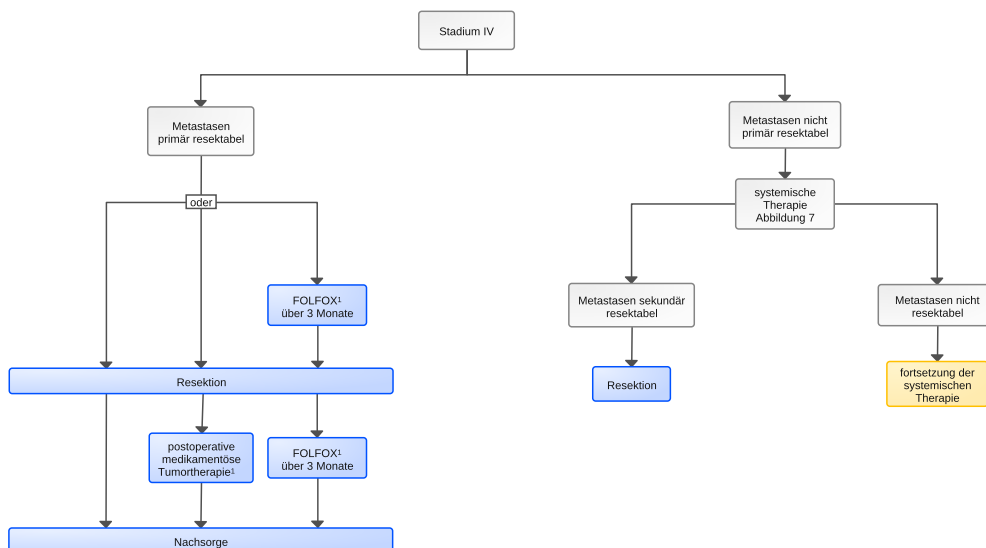
### 6.1.3 Stadium IV

Vorbemerkung:

Dieses Kapitel behandelt sowohl das metastasierte Rektum- als auch Kolonkarzinom. Die Ausführungen zu rechtshemikolischen Tumoren im Text und in Abbildungen sind insofern für das Rektumkarzinom gegenstandslos.

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 kuratives Potential besteht [18, 19]. Ein kuratives Potential besteht auch bei Pat. mit hepatischem Rezidiv oder isolierter pulmonaler Metastasierung (siehe Kapitel [6.1.3.1](#) und Kapitel [6.1.3.2](#)), siehe [Abbildungen 6](#) und [7](#).

**Abbildung 6: Therapiestruktur im Stadium IV**



Legende:

█ kurativ intendierte Therapie; █ nicht-kurativ intendierte Therapie;

<sup>1</sup>der Stellenwert einer perioperativen medikamentösen Therapie ist weiterhin nicht eindeutig geklärt, siehe hierzu auch Kapitel [6.1.3.1.4](#)

In früheren Versionen der S3- und EMSO-Leitlinien wurde eine Einteilung von Pat. im Stadium IV in Gruppen vorgeschlagen [2], orientiert an der primären Zielsetzung ihrer Therapie. In aktuellen Leitlinien wird eine solche Einteilung zugunsten eines Algorithmus verlassen, der in verschiedenen Hierarchie-Ebenen Pat. -individuelle Charakteristika, Therapieziele und molekulare Faktoren (MSI, RAS- und BRAF-Mutationen etc.) als Kriterium der Therapieauswahl berücksichtigt [20]. Alle diese Einteilungen erlauben eine pragmatische Orientierung, sind aber in ihren



Kriterien nicht prospektiv validiert. Insbesondere die Lage des Primarius (sogenannte sidedness) ist als wichtiges prädiktives Kriterium für den Einsatz von Anti-EGFR-Antikörpern zu berücksichtigen [20].

### 6.1.3.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen

#### 6.1.3.1.1 Resektabilität

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

Neben der technischen Frage der Resektabilität von Metastasen haben Kriterien der Tumorbiologie einen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate. Bei Pat. mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms wurden verschiedene Modelle zur Berechnung und zur prognostischen Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Weit verbreitet ist die Anwendung der Kriterien nach Fong [21], siehe [Tabelle 6](#). Sie beruhen auf Daten primär chirurgisch behandelter Pat. ohne perioperative medikamentöse Tumortherapie. Der Risiko-Score unterstützt eine Nutzen-Risiko-Abschätzung. Er ist kein statisches Instrument zur Festlegung von Kontraindikationen. Neuere retrospektive Analysen zeigen, dass diese Kriterien auch bei Resektion nach perioperativer Chemotherapie Gültigkeit besitzen [22].

**Tabelle 6: Risiko - Score [22]**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose</li> <li>• Krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen &lt; 12 Monate</li> <li>• &gt; 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung</li> <li>• CEA präoperativ &gt; 200 ng / ml</li> <li>• Größter Metastasendurchmesser &gt; 5 cm in der präoperativen Bildgebung</li> </ul>		
Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, ein Score fasst dies zusammen:		
Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in % [18, 63]
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.

#### 6.1.3.1.2 Resektion von Lebermetastasen

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

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

- ECOG 0 - 2
- Keine schwere Komorbidität

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

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

#### **6.1.3.1.3 Resektion von Lungenmetastasen**

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

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

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

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

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

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

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

Wenn eine perioperative Chemotherapie nicht erfolgt/realisiert wurde, kann postoperativ eine Chemotherapie, ebenfalls präferenziell mit einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin, erfolgen. Insbesondere in Situationen, in denen ein niedriges Rezidivrisiko nach Metastasenresektion anzunehmen ist, erscheint eine additive bzw. „sekundär adjuvante“ Chemotherapie aufgrund der insgesamt geringen Effekte auf Überlebensparameter verzichtbar. Neuere Daten aus einer randomisierten japanischen Studie zeigten zwar eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine 6-monatige Chemotherapie mit FOLFOX, jedoch keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben [23]. Laufende Studien sollten daher unterstützt werden.

### **6.1.3.2 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  $\pm$  mAb aus der palliativen Situation eingesetzt, siehe Kapitel 6.2.3 und Kapitel 6.1.3.3. 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 [24]. In der kleineren OLIVIA-Studie (80 Pat.) [25] mit klarer definierten und hinsichtlich Irresektabilität strengeren Einschlusskriterien fand sich indes ein Benefit für eine Triplet-Therapie + Bevacizumab versus FOLFOX + Bevacizumab. Auch in 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%) [26]. 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 Chemotherapie-triplette zu hohen Remissionsraten und konsekutiv verbesserten Resektionsraten. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde nicht gezeigt [27]. Die Phase-III TRIPLETE-Studie [28] 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 Tumorthherapie 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 Anspre-

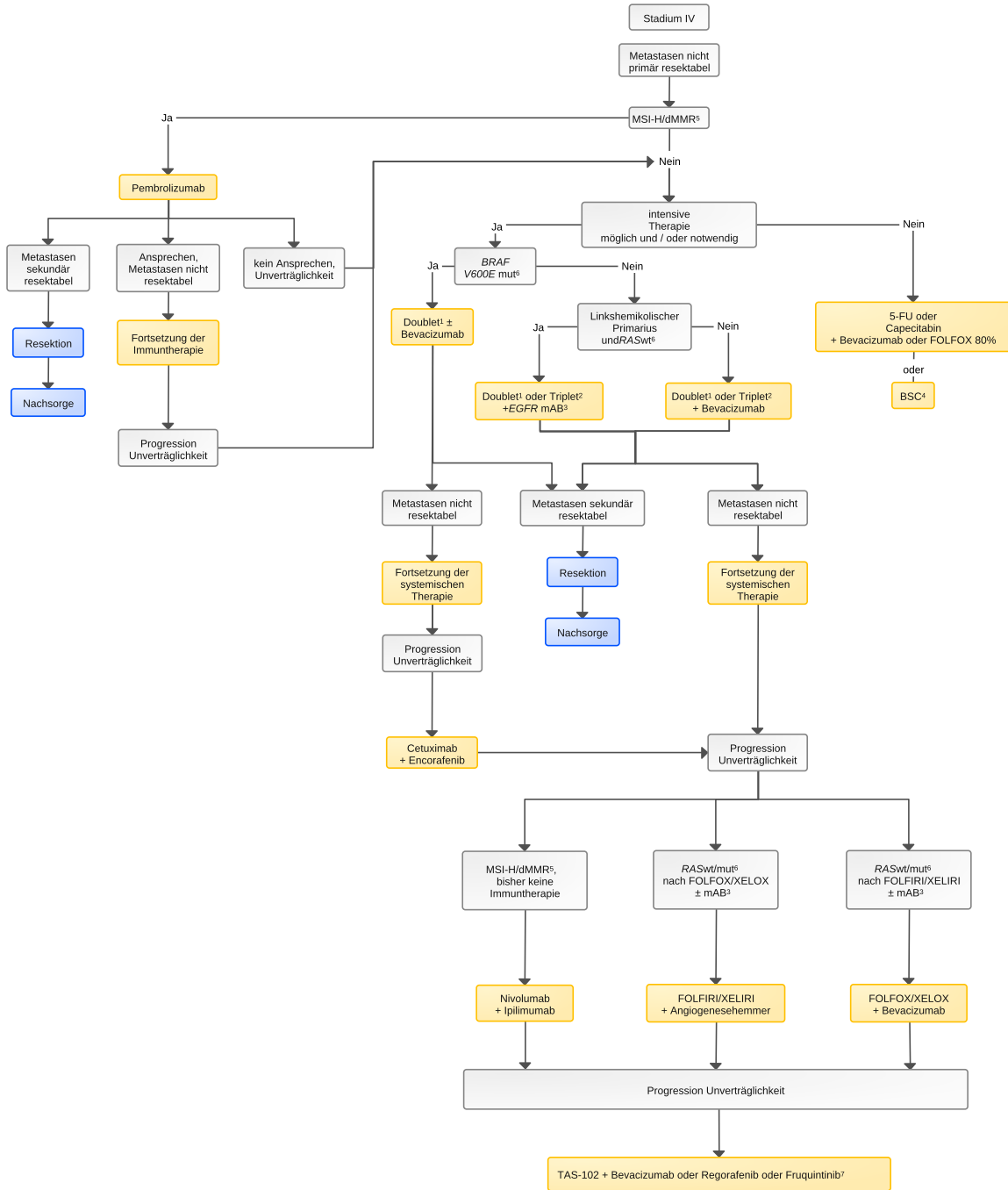
chen. Der zusätzliche Stellenwert lokal wirksamer Therapieverfahren bei R1-Resektion ist Gegenstand klinischer Studien.

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

### **6.1.3.3 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 [6.1.3.1](#) und [6.1.3.2](#). Zum Therapiealgorithmus siehe [Abbildung 7](#).

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



**Legende:**

- kurativ intendierte Therapie; ■ nicht-kurativ intendierte Therapie;
- <sup>1</sup> Doublet - Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan;
- <sup>2</sup> Triplet - Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan;
- <sup>3</sup> mAB - monoklonaler Antikörper,
- <sup>4</sup> BSC - Best Supportive Care;
- <sup>5</sup> MSI-H/dMMR - microsatellite instability-high / deficient DNA mismatch repair;
- <sup>6</sup> mut - mutiert; wt - Wildtyp (unmutiert)
- <sup>7</sup> Fruquintinib ist noch nicht zugelassen (April 2024)

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*-Mutations- und *BRAF*-Status sowie Lokalisation des Primärtumors
- Vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie
- Therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität
- Erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität

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

### 6.1.3.3.1 Induktionstherapie

Die Ziele der Induktionstherapie sind abhängig vom Status der Erkrankung (siehe Kapitel 6.1.3) und von der Komorbidität. Der Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

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

- Doublet (Zweifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus ein weiteres Zytostatikum (Irinotecan oder Oxaliplatin) oder
- Triplet (Dreifachkombination): Fluoropyrimidin (5-FU mit Folinsäure, oder Capecitabin) plus Irinotecan und Oxaliplatin.
- Die Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers 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. 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 6.1.3.3.1.1. Daten zur Triplet-Chemotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab lagen bis vor Kurzem aus kleineren randomisierten Studien mit selektierten Pat. vor. Die „Triplete“-Studie hat unlängst gezeigt, dass die Kombination mit einer Triplette der Kombination mit einem Doublet nicht überlegen ist [28]. In Kombination mit Bevacizumab führt die Triplet-Chemotherapie zu einem längeren progressionsfreien Überleben (PFÜ/PFS) als ein Doublet + Bevacizumab [31]. Eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression, damit ggf. zu Symptomatik und erneuter intensiver Therapie, ist auch für Pat. in eindeutig palliativer Indikation ein klinisch relevantes Therapieziel.

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

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

#### 6.1.3.3.1.1 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 [32] fand sich eine signifikant längere Überlebenszeit für die Sequenz Cetuximab in der Erstlinie, gefolgt von Bevacizumab in der Zweitlinie, mit einer Hazard Ratio von 0,7. In einer zweiten Studie [33] konnte dieser Unterschied nicht nachvollzogen werden, siehe auch Stellungnahme der AIO [34]. Diese Daten sind mittlerweile vor dem Hintergrund der „sidedness“-Debatte weniger relevant. In einer gepoolten Analyse von sechs prospektiven Studien wurde der Einfluss der rechtshemikolischen Lage des Primärtumors, d. h. proximal/oral der Flexura coli sinistra, versus der linkshemikolischen Lage, d. h. distal/aboral auf die Therapieergebnisse bei Pat. mit einem *RASwt*-Tumor untersucht [20]. Hier zeigte sich zum einen eine signifikant schlechtere Prognose für Pat. mit rechtshemikolischem Primärtumor hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Zum anderen fand sich für Pat. mit linkshemikolischem Primärtumor ein deutlicher Benefit durch die Therapie mit Anti-*EGFR*-Antikörpern gegenüber dem Kontrollarm mit Chemotherapie +/- Bevacizumab (Hazard Ratio 0,75 für Gesamtüberleben; 0,78 für progressionsfreies Überleben). Pat. mit Tumorsitz im rechten Hemikolon hatten trotz *RASwt* keinen Benefit von der Gabe von Anti-*EGFR*-Antikörpern hinsichtlich progressionsfreiem- und Gesamtüberleben. Für die Erstlinientherapie von Pat. mit einem *RASwt*-Tumor und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon wird derzeit die Kombination aus Anti-*EGFR*-Antikörper und Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei Pat. mit *RASwt* und einem rechtsseitigen Sitz des Primärtumors besteht kein Nutzen eines Anti-*EGFR*-Antikörpers gegenüber einer Chemotherapie oder einer Bevacizumab-Kombination in der Erstlinientherapie [34].

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 Chemotherapie-Doublette mit anti-*EGFR*-Antikörpern. Sie sollten insofern nicht mit anti-*EGFR*-Antikörpern behandelt werden. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist der Einsatz einer zertifizierten und qualitätsgesicherten ctDNA-Analytik.

#### 6.1.3.3.1.2 RAS-Mutationen

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

#### 6.1.3.3.1.3 MSI high/dMMR

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

der Studie). Pembrolizumab ist seit Februar 2021 von der EMA für die Therapie von metastasierten kolorektalen Tumoren, die eine MSI aufweisen, zugelassen. Der Nachweis der MSI kann immunhistochemisch erfolgen [35].

### 6.1.3.3.2 Erhaltungstherapie

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

In randomisierten Studien nach einer Doublet-Induktion mit Oxaliplatin plus Bevacizumab führte eine Erhaltungstherapie mit einem Fluoropyrimidin + Bevacizumab zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression im Vergleich zu einer watch-and-wait-Strategie. Die Monotherapie mit Bevacizumab wird nicht empfohlen. Pat., die eine Therapieunterbrechung wünschen bzw. bei denen diese sinnvoll erscheint, kann demnach ohne signifikante Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer 6-monatigen Therapie zu einer Pause geraten werden. Auf die signifikant kürzere, progressionsfreie Überlebenszeit sollte hingewiesen werden. Engmaschige Verlaufskontrollen werden in dieser Situation empfohlen. Eine unmittelbare Re-Induktion nach erster Progression unter einer Erhaltungstherapie ist nur bei der Minderheit der Pat. durchführbar. Dennoch sollte die Re-Induktionstherapie im weiteren Gesamttherapieverlauf unbedingt berücksichtigt werden, siehe Kapitel 6.1.3.3.3.

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

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

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

### 6.1.3.3.3 Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie

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

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



- Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden.
- Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamt-Überlebenszeit.
- Für Pat., die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierenden Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Pat., die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierenden Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.
- Ramucirumab oder Aflibercept sollten bei Pat. mit einem nur kurzen first line PFS unter einer Bevacizumab-haltigen Therapie präferiert werden.
- Pat. mit *RAS* Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen Anti-*EGFR*-Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus Anti-*EGFR*-Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden, siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.
- Cetuximab und Panitumumab sollten bevorzugt in der first line Therapie eingesetzt werden. Wenn ein erstmaliger Einsatz bei Chemotherapie-refraktären Pat. erfolgt, so sind beide Substanzen äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierenden Regimen 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 [Zulassung Kolorektales Karzinom](#).
- Nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie kann bei Pat. mit MSI-Tumoren zulassungskonform Pembrolizumab oder die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab eingesetzt werden [39].
- Bei Versagen oder Intoleranz der etablierten Chemotherapeutika und monoklonalen Antikörper sollte Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden [65]
- Die oralen Multikinase-Inhibitoren Fruquintinib [66] und Regorafenib haben im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei stark vorbehandelten Pat. geführt, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom. Fruquintinib ist indes noch nicht zugelassen (Stand: Januar 2024), Regorafenib in Deutschland nicht verfügbar.
- 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 [67]. 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 CodeBreakK-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 Tumorthherapie gilt, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen regelmäßig, d. h. bei jedem Therapiezyklus, durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laboranalysen überwacht werden sollte. Das Ansprechen auf die medikamentöse Tumorthherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

#### **6.1.3.3.4 Lokale Therapie bei Oligometastasierung**

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

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

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

#### **6.1.3.3.5 Peritonealkarzinose**

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

## 6.2 Therapiemodalitäten

### 6.2.1 Operation

#### 6.2.1.1 Primärtumor

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

- Unteres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\geq 2$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand;
- Mittleres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von  $\geq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand;
- Oberes Rektumdrittel: partielle Mesorektumexzision (PME) mit einem minimalen distalen Abstand  $\geq 5$  cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand.

#### 6.2.1.2 Operativer Zugang

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

#### 6.2.1.3 Besondere Situationen

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

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

### 6.2.2 Strahlentherapie

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

In den größeren, randomisierten Studien dokumentierte Akutnebenwirkungen der kurzzeitigen, präoperativen Bestrahlung waren Diarrhoe (20%), Dermatitis (5%), Zystitis (2%) und postoperative Wundheilungsstörungen [44]. Langfristige Nebenwirkungen betrafen die anale Sphinkterfunktion mit erhöhter Stuhlfrequenz (20 vs. 8%) und Inkontinenz (50 vs. 24%) [45]. In der ran-

domisierten, niederländischen Studie lag die Rate sekundärer Neoplasien nach 12 Jahren höher als in der Kontrollgruppe (14 vs 9%) [46].

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

## **6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen**

### **6.2.3.1 5-Fluorouracil**

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

### **6.2.3.2 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. 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.

### **6.2.3.3 Bevacizumab**

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

### **6.2.3.4 Capecitabin**

Basismedikament in der medikamentösen Tumorthherapie von Pat. mit kolorektalem Karzinom ist 5-Fluorouracil. Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das enzymatisch durch den Tumor zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien war es mindestens so effektiv wie

die 5-FU Bolus / Folinsäure Therapie. In der Monotherapie werden Remissionsraten bei bis zu 25%, in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei bis zu 45% der Pat. erzielt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom. Die Kombination von Protonenpumpen-Inhibitoren mit einer Capecitabin-haltigen Therapie sollte vermieden werden, da in mehreren retrospektiven Untersuchungen negative Effekte auf die Capecitabin-Wirksamkeit nachweisbar waren. Vor einer 5-FU haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) Gen-Loci ausgeschlossen werden [48].

#### **6.2.3.5 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. 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 Doxycyclin oder Minocyclin erfolgen. Eine zusätzliche prophylaktische Lokalthherapie mit Vitamin K1 Creme (Reconval K1) kann bei Frauen erwogen werden. Medikamente zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen sind Kortikosteroide und H1-Blocker. Die zweiwöchentliche Gabe (500 mg/m<sup>2</sup>) war der wöchentlichen Cetuximab-Gabe (400 / 250 mg/m<sup>2</sup>) in einer randomisierten Studie gleichwertig.

#### **6.2.3.6 Dostarlimab**

Dostarlimab ist ein humanisierter monoklonaler anti- PD-1-Antikörper (IgG4), zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist. In der Primärtherapie von Pat. mit Rektumkarzinom und dMMR wurde bei 12 publizierten Fällen eine klinische CR-Rate von 100% erzielt. Bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 25 Monaten war noch kein Rezidiv aufgetreten [13]. Bei 363 Pat. in der GARNET-Studie wurden als Nebenwirkungen vorwiegend Hypothyreose (7%), Leberenzym erhöhungen (6%) und Arthralgien (5%) beobachtet [50].

#### **6.2.3.7 Encorafenib**

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

### 6.2.3.8 Fruquintinib

Fruquintinib ist ein oraler, selektiver Inhibitor der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3. In der FRESCO-2-Studie [66] 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%). Der Zulassungsantrag bei der EMA wurde im Juni 2023 zur Prüfung angenommen, eine FDA-Zulassung besteht seit November 2023.

### 6.2.3.9 Ipilimumab

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

### 6.2.3.10 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.

### 6.2.3.11 Nivolumab

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

### 6.2.3.12 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.

### 6.2.3.13 Panitumumab

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

### 6.2.3.14 Pembrolizumab

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

### 6.2.3.15 Ramucirumab

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

### 6.2.3.16 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. 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.

#### **6.2.3.17 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 S1 aufgrund von Kardiotoxizität oder ausgeprägtem Hand-Fuß-Syndrom sicher durchführbar ist. S1 ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan, mit oder ohne Bevacizumab, für die Behandlung von Pat. mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, bei denen die Behandlung mit einem anderen Fluoropyrimidin nicht fortgesetzt werden kann, weil sich in einem adjuvanten oder metastasierten Setting ein Hand-Fuß-Syndrom oder eine kardiovaskuläre Toxizität entwickelt hat.

#### **6.2.3.18 Trifluridin/Tipiracil (TAS-102)**

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

## **7 Rehabilitation**

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie von Pat. mit kolorektalem Karzinom können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlicher Art und Schweregrades führen und dadurch die Lebensqualität, die Selbstständigkeit und ggf. auch die Arbeits- und Leistungsfähigkeit erheblich beeinträchtigen.

Daher sollten die Pat. über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen informiert werden. Geplante chirurgische und strahlentherapeutische Maßnahmen sollten vor Antritt einer Rehabilitationsmaßnahme abgeschlossen sein.

Die Einrichtung sollte in der Lage sein, medikamentöse Tumortherapien einschließlich der Gabe moderner Krebstherapeutika wie Immuntherapien/monoklonalen Antikörpern entsprechend den Vorgaben des vorbehandelnden Tumorzentrums während der Reha fortzusetzen, um Therapieunterbrechungen oder -verzögerungen zu vermeiden.



Während ihres Aufenthaltes sollten die Pat. ausführlich über ihre Grunderkrankung sowie alle Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten unter Berücksichtigung ihres eigenen Krankheitsstatus informiert werden

Ziele der Rehabilitation sind weiterhin die Schulung zur Stomaversorgung, Wiedererlangung der Kontinenz, Förderung von regelmäßiger physischer Aktivität, Ernährungsschulung, Informationsgewinn zur nicht-medikamentösen Therapie sowie Umgang mit Rezidivangst und anderen psychoonkologischen Beeinträchtigungen. Es ist eine psychologische Erstuntersuchung zu fordern, um Defizite bei der Krankheitsverarbeitung oder reaktive Verstimmungen zu erkennen und weitere Maßnahmen einzuleiten.

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 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.

Die Pat. sollten über die Möglichkeiten der Anbindung an eine Selbsthilfegruppe informiert werden.

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

## **8 Nachsorge und Überwachung bei einem watch-and-wait-Vorgehen**

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

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

Die Nachsorge erfolgt stadien- und risikoadaptiert, siehe [Tabelle 7](#).

**Tabelle 7: Strukturierte Nachsorge des Rektumkarzinoms**

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

Legende:

X Empfehlungen in Deutschland;

X Empfehlungen in Österreich;

X Empfehlungen in der Schweiz

Pat., die eine komplette klinische Remission nach Strahlen-/Strahlenchemotherapie erreicht haben und ein watch-and-wait-Vorgehen in Anspruch nehmen, sollten nach Maßgabe der folgenden **Tabelle 8** durch erfahrene Untersucher überwacht werden (nach: [17]).

**Tabelle 8: Untersuchungen und Zeitintervalle bei watch-and-wait-Vorgehen (nach: [17])**

Jahr	CEA	DRU	Endoskopie	MRT Becken	CT Thorax-und/oder Abdomen
1	Alle 3 Monate	Alle 3-4 Monate	Alle 3-4 Monate	Alle 3-4 Monate	Alle 6-12 Monate
2	Alle 3 Monate	Alle 3-4 Monate	Alle 3-4 Monate	Alle 3-4 Monate	Jährlich
3	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Jährlich
4	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Jährlich
5	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Jährlich

Legende:

CEA - Carcinoembryonales Antigen im Serum; DRU - digitale rektale Untersuchung; MRT - Magnetresonanztomographie; CT - Computertomographie

## 9 Literatur

1. Wittekind C (Hrsg.). TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2017
2. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012;23:2479-2516. DOI:10.1093/annonc/mds236
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: 01.04.2022
4. Joinpoint Regression Program, Version 4.9.0.0 - March 2021; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.

5. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19:335-351
6. Lynch HA, Gatalica Z, Knezetic J. Molecular genetics and hereditary colorectal cancer: resolution of the diagnostic dilemma of hereditary polyposis colorectal cancer, Lynch syndrome, familial colorectal cancer type X and multiple polyposis syndromes. ASCO Educational Booklet, 2009. [http://www.asco.org/ASCOv2/Education+%26+Training/Educational+Book?&vmview=edbk\\_detail\\_view&confID=65&abstractID=39](http://www.asco.org/ASCOv2/Education+%26+Training/Educational+Book?&vmview=edbk_detail_view&confID=65&abstractID=39)
7. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518-527. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70112-2,
8. AWMF S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007oll\\_s3\\_kolorektales-karzinom-krk\\_2019-01](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007oll_s3_kolorektales-karzinom-krk_2019-01)
9. Balmana J, Castells A, Cervantes A. Familial colorectal cancer risk: Rectal cancer. ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010 Suppl 5;21:v78-v81. DOI:10.1093/annonc/mdq169
10. Ghadimi M, Rödel C, Hofheinz R et al. Multimodal treatment of rectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2022 Aug 22
11. Hofheinz RD. Locally advanced rectal cancer - Standards and new multimodality treatment concepts. *Dtsch Med Wochenschr* 2021;146:1478-1487. DOI:10.1055/a-1391-5302
12. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29-42. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30555-6
13. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2363-2376. DOI:10.1056/NEJMoa2201445
14. Wong GG, Ha V, Chu MP et al. Effects of proton pump inhibitors on FOLFOX and CapeOx regimens in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18:72-79. DOI:10.1016/j.clcc.2018.11.001
15. Chu MP, Hecht JR, Slamon D et al. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: secondary analysis of the TRIO-013/LOGiC randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:767-773. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.3358
16. Sun J, Ilich AI, Kim CA et al. Concomitant administration of proton pump inhibitors and capecitabine is associated with increased recurrence risk in early stage colorectal cancer patients. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:257-263. DOI:10.1016/j.clcc.2015.12.008
17. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:805-816. DOI:10.1038/s41571-021-00538-5
18. Alberts SR. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:59-8470. DOI:10.1016/j.critrevonc.2012.02.007
19. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-1422. DOI:10.1093/annonc/mdw235
20. Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713-1729. DOI:10.1093/annonc/mdx175

21. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318. DOI:10.1097/0000658-199909000-00004
22. Merkel S, Bialecki D, Meyer T et al. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2009;100:349-357. DOI:10.1002/jso.21346
23. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J et al. JCOG Colorectal Cancer Study Group. Hepatectomy followed by mFOLFOX6 versus hepatectomy alone for liver-only metastatic colorectal cancer (JCOG0603): a phase II or III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3789-3799. DOI:10.1200/JCO.21.01032
24. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S et al. Chemotherapy (doublet or triplet) plus targeted therapy by RAS status as conversion therapy in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2022;126:1264-1270. DOI:10.1038/s41416-021-01644-y
25. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-708. DOI:10.1093/annonc/mdu580
26. Punt CJA, Bond MJG, Bolhuis K et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 40, no. 17\_suppl (June 10, 2022) LBA3506-LBA3506.
27. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37:3401-3411. DOI:10.1200/JCO.19.01340
28. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S et al. Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase III TRIPLETE study by GONO. *J Clin Oncol* 2022 Jun 6;JCO2200839. DOI:10.1200/JCO.22.00839
29. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70330-4
30. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306-1315. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9
31. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38: 3314-3324. DOI:10.1200/JCO.20.01225
32. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D et al. FOLFOXIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment of BRAFV600E-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
33. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced

- or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:2392-2401. DOI:10.1001/jama.2017.7105
34. Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Wahl der Erstlinientherapie bei Pat. mit RAS Wildtyp: AIO-KRK-0306/FIRE-3-Studie und andere (aktuell: CALGB 80405, PEAK) <https://www.aio-portal.de/stellungnahmen.html>
  35. André T, Shiu KK, Kim TW et al. KEYNOTE-177 investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-2218. DOI:10.1056/NEJMoa2017699
  36. Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Bedeutung der „Maintenance“-Therapie (Erhaltungstherapie nach Induktion): AIO-KRK-0207-Studie und andere (SAKK 41-06, CAIRO-3) 30.06.2013. <https://www.aio-portal.de/stellungnahmen.html>
  37. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S et al. Panitumumab plus fluorouracil and folinic acid versus fluorouracil and folinic acid alone as maintenance therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized PANAMA trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol* 2022;40:72-82. DOI:10.1200/JCO.21.01332
  38. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S et al. Maintenance therapy with panitumumab alone vs panitumumab plus fluorouracil-leucovorin in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1268-1275. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.1467
  39. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-779. DOI:10.1200/JCO.2017.76.9901
  40. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2009, CD007823, Issue 3. DOI:10.1002/14651858.CD007823.pub2
  41. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK et al. FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators, van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18:1159-1171. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30457-6
  42. Quénet F, Elias D, Roca L et al. UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:256-266. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30599-4
  43. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1324-1332. DOI:10.1056/NEJMoa1414882
  44. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD002102. DOI:10.1002/14651858.CD002102.pub2
  45. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-5650. DOI:10.1200/JCO.2005.08.144
  46. Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicen-

- tre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-582. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70097-3
47. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2007, CD002200, Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD002200.pub2
  48. Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase testing prior to treatment with 5-fluorouracil, capecitabine, and tegafur: a consensus paper. *Oncol Res Treat* 2020;43:628-636. DOI:10.1159/000510258
  49. Taberero 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
  50. André T, Berton D, Curigliano G et al. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2341165. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.41165
  51. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Konsentiertete Stellungnahme der AIO, der ACO und der ARO zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom, 13.7.2020. <https://www.aio-portal.de/stellungnahmen.html> (Zugriff 18. März 2024).
  52. Attenberger UI, Clasen S, Ghadimi M et al. Importance and qualitative requirements of magnetic resonance imaging for therapy planning in rectal cancer - interdisciplinary recommendations of AIO, ARO, ACO and the German Radiological Society. *Rofo* 2021;193:513-520. DOI:10.1055/a-1299-1807
  53. Bahadoer RR, Hospers GAP, Marijnen CAM et al. Risk and location of distant metastases in patients with locally advanced rectal cancer after total neoadjuvant treatment or chemoradiotherapy in the RAPIDO trial. *Eur J Cancer* 2023;185:139-149. DOI:10.1016/j.ejca.2023.02.027
  54. Basch E, Dueck AC, Mitchell SA et al. Patient-reported outcomes during and after treatment for locally advanced rectal cancer in the PROSPECT trial (Alliance N1048). *J Clin Oncol* 2023;41:3724-3734. DOI:10.1200/JCO.23.00903
  55. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 2023;278:e766-e772. DOI:10.1097/SLA.0000000000005799
  56. Ding P, Wang X, Li Y et al. Neoadjuvant chemotherapy with CAPOX versus chemoradiation for locally advanced rectal cancer with uninvolved mesorectal fascia (CONVERT): final results of a phase III trial. *Ann Oncol* 2023;34 (suppl\_2):S1281-S11282, LBA 26. DOI:10.1016/S0923-7534(23)X0011-8
  57. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2022;40:2546-2556. DOI:10.1200/JCO.22.00032
  58. Gerard JP, Barbet N, Schiappa R et al; ICONE group. Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:356-367. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00392-2
  59. Mei WJ, Wang XZ, Li YF et al. Neoadjuvant chemotherapy with CAPOX versus chemoradiation for locally advanced rectal cancer with uninvolved mesorectal fascia (CONVERT): ini-

- tial results of a phase III trial. *Ann Surg* 2023;277:557-564. DOI:10.1097/SLA.0000000000005780
60. Ruppert R, Junginger T, Kube R et al. Risk-adapted neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: final report of the OCUM study. *J Clin Oncol* 2023;41:4025-4034. DOI:10.1200/JCO.22.02166
  61. Schrag D, Shi Q, Weiser MR et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2023;389:322-334. DOI:10.1056/NEJMoa2303269
  62. Verheij FS, Omer DM, Williams H et al. Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized phase II OPRA trial. *J Clin Oncol* 2024;42:500-506. DOI:10.1200/JCO.23.01208
  63. 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
  64. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208-1215. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
  65. 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
  66. 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
  67. 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
  68. 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

## 11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

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

## 12 Studienergebnisse

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

## 13 Zulassungstatus

- [Kolorektales Karzinom - Zulassungstatus von Medikamenten](#)

## 14 Links

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

## 15 Anschriften der Verfasser

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

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

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

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

### **Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer**

Allgemein öffentliches Klinikum  
Klagenfurt am Wörthersee  
Innere Medizin 1  
St. Veiter Str. 47  
A-9020 Klagenfurt  
[imuhaem.klagenfurt@kabeg.at](mailto:imuhaem.klagenfurt@kabeg.at)

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

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

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

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

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

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

### **PD Dr. Birgit Grünberger**

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



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

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

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

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

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

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

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

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

**Dr. Ron Pritzkeleit**

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

**Prof. Dr. med. Claus Rödel**

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

**PD Dr. med. Holger Rumpold**

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

**PD Dr. med. Tanja Trarbach**

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

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

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten<sup>8</sup></b>
Arnold, Dirk	Asklepios Kliniken Hamburg	<b>Ja</b> Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dome, Pierre Fabre Pharma, Roche, Samsung, Servier, Terumo	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol Meyer Squibb, Daiichi Sankyo, Merck Sharp and Dome, Merck Serono, Pierre Fabre Pharma, Roche, Sanofi, Seagen, Servier, Takeda Verschiedene CME-Provider	<b>Ja</b> OncoLytics	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Borner, Markus	ONCOCARE am Engleriedspital Riedweg 15 CH-3012 Bern	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Eisterer, Wolfgang	KABEG	<b>Ja</b> Advisory Boards BMS, MSD, Servier, Amgen, Roche, Pierre Fabre, Merck	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> MSD, BMS, Amgen, Merck, Servier, Roche, Pierre Fabre	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Folprecht, Gunnar	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Ghadimi, B. Michael	Universitätsmedizin Göttingen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Graeven, Ullrich	Kliniken Maria Hilf GmbH Viersener Straße 450 41063 Mönchengladbach	<b>Ja</b> Amgen, BMS, MSD	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Sanofi, Amgen	<b>Ja</b> MSD	<b>Ja</b> Boehringer Ingelheim	<b>Nein</b>
Grünberger, Birgit	Landesklinikum Wiener Neustadt	<b>Ja</b> MSD, BMS, Merck, Roche, Novartis, Eli Lilly, Gilead, Daichii, Amgen, Bayer, Servier, Pierre Fabre	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> MSD, BMS, Merck, Roche, Novartis, Eli Lilly, Gilead, Daichii, Amgen, Bayer, Servier, Pierre Fabre	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hebart, Holger	Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd	<b>Ja</b> AbbVie, Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Beigene, BMS, Incyte, Janssen, Merckgroup, Novartis, Pfizer, Sanofi, Takeda	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> AbbVie, Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Beigene, BMS, Incyte, Janssen, Merckgroup, Novartis, Pfizer, Sanofi, Takeda	<b>Ja</b> Bosch Healthcare Solutions GmbH	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten<sup>8</sup></b>
Hegewisch-Becker, Susanna	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Heinemann, Volker	LMU Klinikum München	<b>Ja</b> Merck, Roche, AstraZeneca, GSK, Celgene, Amgen, Servier, Novartis, Pierre-Fabre, Halozyme, MSD, BMS, Janssen, Terumo, SIRTEX, Oncosil, NOR-DIC, Boehringer Ingelheim	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Merck, AstraZeneca, GSK, Amgen, Roche, Sanofi, Servier, Pfizer, Pierre-Fabre, BMS; MSD, Novartis, Boehringer Ingelheim, Celgene, SIRTEX, Seagen	<b>Ja</b> Merck (Inst), Amgen (Inst), Roche (Inst), Celgene (Inst), Boehringer Ingelheim (Inst), Sirtex Medical (Inst), Shire (Inst), Servier (Inst)	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hofheinz, Ralf-Dieter	Universitätsmedizin Mannheim	<b>Ja</b> Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Astellas, Bayer, BeiGene, BMS, Boehringer, Daiichi, GSK, Leo Pharma, Lilly, Merck, MSD, Nordic, Pierre Fabre, Roche, Saladax, Sanofi, Servier, WALA	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Astellas, Bayer, BeiGene, BMS, Boehringer, Daiichi, GSK, Leo Pharma, Lilly, Merck, MSD, Nordic, Pierre Fabre, Roche, Saladax, Sanofi, Servier, WALA	<b>Ja</b> Deutsche Krebshilfe, DFG, Sanofi	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Pritzkeleit, Ron	Institut für Krebsepidemiologie an der Universität zu Lübeck, Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Rumpold, Holger	Ordensklinikum Linz, Seilserstätte 4 4010 Linz Österreich	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Rödel, Claus	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Trarbach, Tanja	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honorare<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten<sup>8</sup></b>
Wörmann, Bernhard	Amb. Gesundheitszentrum der Charité Campus Virchow-Klinikum Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie Augustenburger Platz 1 DGHO e.V. Alexanderplatz 1	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

*Legende:*

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

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

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

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

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

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

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

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