

# S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008

## Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (8.–9. Juni 2007)

### Update S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2008

#### Authors

W. Schmiegel, A. Reinacher-Schick, D. Arnold, U. Graeven, V. Heinemann, R. Porschen, J. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, M. Wieser, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, T. Seufferlein, I. Kopp, C. Pox

#### Affiliation

Verantwortliche Institution (Leitliniensekretariat): Medizinische Klinik, Knappschafts-Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum und die AWMF im Auftrag der DGVS und der DKG (Koordinatoren und Mitglieder der Konferenz siehe Anlage 1–3)

#### Bibliography

**DOI** 10.1055/s-2008-1027726  
Z Gastroenterol 2008; 46:  
799–840 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 0044-2771

#### Correspondence

**Prof. Dr. Wolff Schmiegel**  
Medizinische Klinik, Ruhr-Universität Bochum, Knappschafts-Krankenhaus  
In der Schornau 23–25  
44892 Bochum  
Tel.: ++49/234/2993401  
Fax: ++49/234/2993409  
meduni-kkh@rub.de  
www.medunikkh.de

und  
Abt. Gastroenterologie/Hepato-  
logie, Universitätsklinikum  
Bergmannsheil  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
44789 Bochum  
Tel.: ++49/234/3026771  
Fax: ++49/234/3026707  
gastro-bergmannsheil@rub.de  
www.bergmannsheil.de/gastro

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der:

- ▶ Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie (DGVC)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- ▶ Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)
- ▶ Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)
- ▶ Deutschen Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)
- ▶ Vereinigung für Stomaträger und für Menschen mit Darmkrebs (Deutsche ILCO)
- ▶ Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- ▶ Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe e.V.  
Leitung: W. Schmiegel unter Mitarbeit von:  
A. Reinacher-Schick, C. Pox, I. Kopp

Inhaltsverzeichnis	Seite
Einleitung	800
Organisatorischer Ablauf	801
Systematische Evidenzrecherche	
Konsensusverfahren	
Klassifikation der Evidenzgrade	802
Verbreitung und Implementierung der Leitlinienaktualisierung	
Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte	
Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	
Tabellen und Abbildungen – Einleitung	803
<i>Themenkomplex IV: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement</i>	
IV.1. Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik von Polypen und kolorektalen Karzinom	805
IV.1.1. Sigmoidoskopie versus Koloskopie	
IV.1.2. Chromoendoskopie	
IV.1.3. Zoomendoskopie	806
IV.2. Polypektomiedurchführung	
IV.2.1. Schlingenektomie versus Zangenektomie	
IV.3. Histologische Untersuchung	807
IV.4. Vorgehen bei pT1-Karzinomen	
IV.5. Polypenmanagement (Nachsorge)	808
IV.6. Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen	809
<i>Themenkomplex VI: Adjuvante und neoadjuvante Therapie</i>	
VI.1. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms	
VI.1.1. Indikation zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms	
VI.1.2. Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie	810
VI.1.3. UICC-Stadium III	
VI.1.4. UICC-Stadium II	
VI.1.5. UICC-Stadium II mit Risikofaktoren	
VI.1.6. Chemotherapieprotokolle	812
VI.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom	813
VI.2.1. Obligate prätherapeutische Diagnostik	
VI.2.2. Perioperative Therapie – Indikationen zur perioperativen Radio- oder Radiochemotherapie	
VI.2.2.1. Stadium I	
VI.2.2.2. Stadium II/III	814
VI.2.2.3. Stadium IV	815
VI.2.3. Adjuvante Therapie	
VI.2.3.1. Adjuvante Therapie bei primärer Operation (ohne neoadjuvante Therapie)	
VI.2.3.2. Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Radiotherapie oder Radiochemotherapie	816
<i>Themenkomplex VII: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation</i>	817
VII.1. Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen	
VII.1.1. Primär resektable Lungenmetastasen	
VII.1.2. Primär resektable Lebermetastasen	818
VII.1.2.1. Präoperative Bildgebung	
VII.1.2.2. Perioperative Therapie primär resektabler Lebermetastasen	819
VII.1.2.2.1. Neoadjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen	
VII.1.2.2.2. Adjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen	
Klinische Gruppen II und III – Indikation für eine systemische Chemotherapie – Allgemeine Empfehlungen	820
VII.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierte systemische Therapie	821

Inhaltsverzeichnis	Seite
VII.2.1. Patienten mit potenziell resektablen Metastasen	
VII.2.1.1. Vorgehen bei isolierten primär irresektablen Lungenmetastasen	
VII.2.1.2. Vorgehen bei isolierten primär irresektablen Lebermetastasen	
VII.2.1.2.1. Systemische neoadjuvante Therapie	
VII.2.1.2.2. Chemotherapiefolgen auf das gesunde Lebergewebe und Metastasenlokalisierung	822
VII.2.1.2.3. Lokoregionäre Therapieverfahren	823
VII.2.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierte palliative Therapie	
VII.3. Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie	
VII.4. Therapieprotokolle	824
VII.4.1. Chemotherapieprotokolle in der Erstlinientherapie	
VII.4.1.1. Monotherapie (5-FU)	
VII.4.1.2. Kombinationstherapie	825
VII.4.2. Therapiedauer/Therapiepause in der Erstlinientherapie – Reinduktion	829
VII.4.3. Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie	
VII.4.3.1. Kombinationstherapie in der Zweit- und Drittlinientherapie	830
VII.4.3.2. Monotherapie mit biologischen Substanzen in der Drittlinientherapie	831
VII.5. Vorgehen bei Lokalrezidiv oder ossärer und/oder zerebraler Fernmetastasierung	
VII.5.1. Lokalrezidiv	
VII.5.2. Nicht hepatische oder nicht pulmonale Fernmetastasen	832
Anlagen – Koordinatoren und Mitglieder 2007/2008	
Literatur	833

## Einleitung



### Hintergrund und Zweck der Leitlinienaktualisierung – Auswahl der Themenkomplexe

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit über 70000 Neuerkrankungen und ca. 30000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren. Es entsteht fast immer über Adenome, die endoskopisch detektiert und abgetragen werden können, und ist somit für gezielte Vorsorgemaßnahmen sehr gut geeignet. Im Oktober 2002 wurde daher die Koloskopie in den Katalog der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland aufgenommen. Die Inzidenz des KRK konnte durch diese Maßnahme bislang jedoch nur unzureichend gesenkt werden, was unter anderem auf die sehr zögerliche Beteiligung der Bevölkerung an den Vorsorgemaßnahmen zurückzuführen ist. Die Prognose ist entscheidend vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose abhängig, wobei die 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium I und IIA 85–93% betragen. Die Früherkennung von Karzinomen kann somit zur Senkung der Gesamt mortalität beitragen. Auch eine adjuvante Therapie nach kurativer Resektion beeinflusst die krebisbedingte Sterblichkeit des Kolonkarzinoms. Seit den 90er-Jahren gilt eine adjuvante Therapie als Standardbehandlung im UICC-Stadium III. Die aktuellen Empfehlungen beinhalten modernere Chemotherapieprotokolle sowie die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie im Stadium II. Patienten mit Fernmetastasen eines KRKs weisen noch immer eine infauste Prognose mit

Heilungsraten unter 10% auf. Im Stadium IV konnte in den letzten Jahren durch die Einführung neuer Chemotherapeutika und zielgerichteter Substanzen u.a. die Anzahl kurativer Resektionen von Lebermetastasen erhöht und das mediane Überleben der Patienten verlängert werden. Dies ist sowohl auf eine Verbesserung der chirurgischen Techniken und Operationsstrategien als auch auf die Ergebnisse intensiver Studienaktivitäten im Bereich der internistischen Onkologie zurückzuführen.

1999 wurde erstmalig von der DGVS in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft eine S3-Leitlinie für das KRK erarbeitet, die flächendeckend eine standardisierte hochwertige Patientenversorgung auf dem Boden evidenzbasierter Medizin erreichen sollte [1]. Um die Empfehlungen auf dem neuesten Stand wissenschaftlicher Erkenntnis zu halten, wurde die Leitlinie 2004 in enger Zusammenarbeit mit der AWMF aktualisiert [2]. Zum Zeitpunkt dieser Aktualisierung 2004 war ein Update der Themenkomplexe V, VI, VII und VIII für das Jahr 2006 und ein Update der Themenkomplexe I, II, III und IV für das Jahr 2008 vorgesehen.

Aufgrund der raschen Fortschritte auf dem Gebiet der medikamentösen Tumorthherapie (Themenkomplexe „[neo]adjuvante und palliative Therapie des KRKs“) und aufgrund neuer Erkenntnisse zur differenzierten Polypennachsorge und der Identifizierung serratierter Adenome als neue, mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehende Entität (Themenkomplex „Endoskopie: Polypenmanagement“), wurde von diesem ursprünglichen Vorhaben abgewichen und zunächst eine Aktualisierung der Themenkomplexe IV, VI und VII durchgeführt. Die neuen Empfehlungen mit den zugehörigen Hintergrundtexten finden sich nachstehend den einzelnen Themenkomplexen zugeordnet. Diese aktualisierten Themenkomplexe stellen einen Auszug aus der Komplettversion der S3-Leitlinie dar. Die Seitenzahlen sowie die Nummerierung der Literaturstellen sind in diesem vorliegenden Auszug vollständig beibehalten. Abstracts sind als solche gekennzeichnet (\*).

Für die Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung ist die flächendeckende Implementierung dieser modernen, evidenzbasierten Therapieempfehlungen entscheidend.

Trotz großer Resonanz konnte diese flächendeckende Implementierung in den letzten Jahren noch nicht erreicht werden. Eine wesentliche strukturelle Rahmenbedingung zur Implementierung und praktischen Umsetzung der S3-Leitlinie sind die von der DKG zertifizierten Darmkrebszentren, deren Qualitätsanforderungen auf dem Boden der Empfehlungen der S3-Leitlinie entwickelt wurden.

Die aktualisierte Leitlinie richtet sich vor allem an diejenigen, die in der Prävention und Therapie des KRKs im ambulanten und stationären Sektor tätig sind. Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam die für die individuelle Situation angemessene Vorgehensweise zu finden. Es wird trotzdem empfohlen, Abweichungen von den Empfehlungen der Leitlinie zu begründen und festzuhalten.

Das methodische Vorgehen der vorliegenden Aktualisierung orientierte sich an den Empfehlungen zur Erstellung von Leitlinien der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>) und ist im folgenden Leitlinienkurzreport geschildert. Der zeitliche Ablauf ist in **Tab. 1** dargestellt.

## Organisatorischer Ablauf



Nach Zustimmung und erneuter Beauftragung durch die DGVS und die DKG wurde die Aktualisierung der Themenkomplexe IV, VI und VII der S3-Leitlinie KRK am 10.7.2005 bei der AWMF angemeldet. Die weitere Betreuung seitens der AWMF erfolgte durch die stellvertretende Vorsitzende der Leitlinienkommission der AWMF, Frau PD Dr. med. Ina Kopp. Die Koordinatoren der Themenkomplexe aus dem Jahre 2004 wurden kontaktiert und um ihre erneute Mitarbeit bei der Aktualisierung gebeten. Ein überarbeiteter Fragenkatalog wurde ihnen mit Bitte um Änderungsvorschläge zugestellt.

## Systematische Evidenzrecherche



Gemäß den neuen Vorgaben der AWMF wurde dann die der Aktualisierung der Leitlinie zugrunde liegende Literatur zusammengestellt. Als Quelle für die Literaturrecherche dienten Medline (PubMed) für die Vollpublikationen sowie die ASCO-Kongressberichte für die Publikationen der Kongressbeiträge in Abstractform. Die Verwendung von Kongressberichten der großen internationalen Kongresse (ASCO, ECCO) wird vor allem auf dem Gebiet der medikamentösen Tumorthherapie als sinnvoll erachtet, da die randomisierten Phase-III-Studien, deren Ergebnisse zu einer Änderung der Therapieempfehlungen führen können, auf diesen Kongressen erstmalig vorgestellt werden. Studien, die bislang lediglich in Abstractform vorliegen, können so in Einzelfällen bei der Formulierung von Empfehlungen mit berücksichtigt werden und entsprechend gekennzeichnet im Manuskript zitiert werden (\*). Die ausgewählten Suchbegriffe mit der resultierenden Zahl der Literaturstellen sowie der weitere Auswahlprozess der Literatur sind in **Tab. 2** dargestellt. Definierte Kriterien für einen Ausschluss einer Arbeit waren: Doubletten (Doppelpublikationen/doppelte Treffer aus systematischer und Handsuche), Kasuistiken, zu niedrige Patientenzahl (<20), Phase-I-Studien bzw. tierexperimentelle Arbeiten, fehlende Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse, methodische Schwächen, wenn zur gleichen Fragestellung hochwertigere Studien vorlagen. Eine weitere Eingrenzung erfolgte durch die Bevorzugung hochwertiger systematischer Übersichtsarbeiten. So wurden schließlich 307 Publikationen und 20 Abstracts zur weiteren Verwendung ausgewählt.

## Konsensusverfahren



Aktualisierte Literatur und Fragenkatalog wurden den Koordinatoren der Themenkomplexe mit Bitte um Sichtung und erste Überarbeitung zugeleitet (Delphi-Methode). Unter Berücksichtigung der eingegangenen Änderungs- und Korrekturwünsche wurde der Fragenkatalog mit zugehöriger Literatur dann an die ehemaligen Mitglieder der Arbeitsgruppen/Themenkomplexe versandt. Es folgte die Revision und Ergänzung der Fragenkataloge und der Literatur durch die Mitglieder der Arbeitsgruppen. Zeitgleich wurden die an der Erstellung der S3-Leitlinie 2004 beteiligten Fachgesellschaften angeschrieben und um Entsendung von Mandatsträgern zu ihrer Vertretung in den Arbeitsgruppen und Abstimmungsverfahren der Konsensuskonferenz gebeten, die für den 8./9. Juni 2007 in Bochum anberaumt war. Der aktualisierte Fragenkatalog wurde samt zugehöriger Litera-

tur vor der Konsensuskonferenz an die Mitglieder aller Arbeitsgruppen versandt.

Am ersten Tag der Konsensuskonferenz (8.6.2007) wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche, die Zusammenfassung der Koordinatoren sowie die möglichen Änderungen und neuen Empfehlungen innerhalb der einzelnen Arbeitsgruppen diskutiert und entworfen (nominaler Gruppenprozess). Die Koordinatoren und Mitglieder der Arbeitsgruppen sind in der Anlage 1–3 gelistet.

Zur Unterstützung in methodischen Fragen und zur Moderation stand Frau PD Dr. Kopp (AWMF) allen Arbeitsgruppen zur Verfügung.

Am zweiten Tag der Konsensuskonferenz (9.6.2007) wurden die Ergebnisse der Gruppendiskussion und die daraus resultierenden Empfehlungen dem Plenum (allen Teilnehmern) vorgelesen und abgestimmt. Wenige, nicht konsentierbare Aspekte wurden zunächst erneut diskutiert und dann im Plenum abgestimmt. Die Abstimmung erfolgte per Handzeichen, stimmberichtig waren alle Teilnehmer mit Ausnahme der Moderatorin.

Offene Fragen und Punkte, zu denen im Rahmen der Konferenz kein Konsens erzielt werden konnte, wurden redaktionell nachbearbeitet und die Diskussionsentwürfe mit der Bitte um weitere inhaltliche und redaktionelle Überarbeitung per E-Mail zunächst an die Koordinatoren, im weiteren Konsentierungsprozess auch an die Mitglieder der einzelnen Arbeitsgruppen übersandt.

Die eingegangenen Änderungs- und Ergänzungsvorschläge wurden in das Manuskript eingearbeitet und dieses wiederum den Koordinatoren und Mitgliedern der Arbeitsgruppen zur Korrektur übersandt. Nach wiederholter Ergänzung begründeter Korrekturwünsche wurde das Manuskript den Mitgliedern der Konsensuskonferenz 2007 per E-Mail zur abschließenden Abstimmung überstellt. Nach Abschluss des Aktualisierungsprozesses wurde das Manuskript den Mitgliedern der gesamten Leitliniengruppe (Teilnehmer der Konsensuskonferenz 2004) und den beteiligten Gesellschaften und Vereinigungen zur Verabschiedung oder letzten Kommentierung vorgelegt. Auch hier erfolgte die Abstimmung per E-Mail. Nach Freigabe durch die Autoren wurde das Manuskript am 11.7.2008 zur Publikation eingereicht.

### Klassifikation der Evidenzgrade, der Empfehlungsgrade und der Konsensusstärke

Die für die Konsensfindung und zum Verständnis der Empfehlungen relevante Literatur wurde nach den Empfehlungen des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, UK bewertet (<http://www.cebm.net/>) (☛ Tab. 3). Der Klassifizierung der Evidenzgrade wurden neben der Angemessenheit des Studiendesigns auch die Angemessenheit der Durchführung und Auswertung der Studien zugrunde gelegt.

In der Regel bestimmt der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad. Bei der Formulierung der Empfehlungen wird zwischen drei Modalitäten unterschieden (A: „soll“, B: „sollte“, O: „kann/unklar“, ☛ Abb. 1). Die Festlegung der Empfehlungsgrade erfolgte im Rahmen der Konsensuskonferenz durch die beteiligten Experten. Berücksichtigt wurden neben der Studienqualität auch die Direktheit und Homogenität der Gesamtevidenz, die Nutzen-Risiko-Abwägung, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße (Studienendpunkte), Patientenpräferenzen, die Um-

setzbarkeit in der Versorgungsrealität und ethische Aspekte. In begründeten Fällen kam es deshalb zu Abweichungen zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad.

In Zweifelsfällen, wie beispielsweise der Frage nach einer neoadjuvanten/adjuvanten Therapie bei resektablen Lebermetastasen, erfolgte eine externe Begutachtung durch die AWMF (PD Dr. Kopp). Während der Konferenz und den nachfolgenden schriftlichen Abstimmungen wurde der prozentuale Anteil der den Empfehlungen zustimmenden Teilnehmer sowie die absolute Zahl der Zustimmungen ermittelt, um die Konsensusstärke festzustellen. Wurde kein Konsens erzielt, sind die Gründe bzw. unterschiedlichen Positionen im Text dargestellt. Die Klassifizierung der Konsensusstärke ist in ☛ Tab. 4 dargestellt.

### Verbreitung und Implementierung der Leitlinienaktualisierung

Ein entscheidender Punkt für den Erfolg einer Leitlinie hinsichtlich der angestrebten Verbesserung der Versorgungsqualität betroffener Patienten ist ihre umfassende Disseminierung und flächendeckende Implementierung. Dies gilt auch für die jeweiligen Aktualisierungen, entweder als Ganzes oder in Teilen.

Die Verbreitung erfolgt durch:

- ▶ gesonderte Publikation der aktualisierten Texte (Themenkomplexe) der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom als Langversion in der Zeitschrift für Gastroenterologie.
- ▶ Integration der aktualisierten Texte in die bestehende Volltextversion der S3-Leitlinie (Version 2004).
- ▶ Publikation der so teilaktualisierten Volltextversion in elektronischer Form auf den Internetseiten von AWMF ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)), DGVS ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)) und DKG ([www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)) mit kostenfreiem Zugang.

Zusätzlich werden eine Kurzversion und eine Patientenversion der Leitlinie erarbeitet.

Die Implementierung wird unterstützt durch:

- ▶ Vorstellung und Diskussion der Leitlinieninhalte auf nationalen Kongressen (Krebkongress 2008, Jahrestagung der DGVS 2007).
- ▶ Kurzbeiträge zur kontinuierlichen Fortbildung (CME).
- ▶ Einbindung der Leitlinieninhalte in das Zertifizierungsverfahren für Darmkrebszentren.

### Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte

Die Deutsche Krebshilfe e.V. stellte 40 000 € für das Aktualisierungsverfahren zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten (Medizinische Dokumentarin), Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenz (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorar, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien erstattet. Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Für ihre ausschließlich ehrenamtliche

Arbeit, ohne die die S3-Leitlinie nicht zu realisieren gewesen wäre, ist ihnen zu danken.

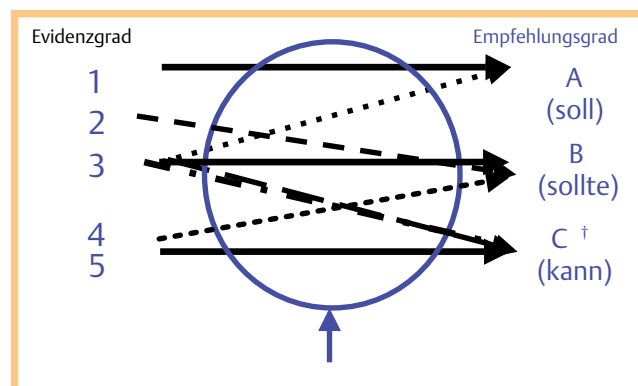
### Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom wird kontinuierlich aktualisiert. Die Gültigkeitsdauer der jetzt überarbeiteten Themenkomplexe IV, VI und VII wird auf 3–4 Jahre geschätzt, sie werden spätestens 2012 einer erneuten Revision unterzogen. Die Aktualisierung der verbleibenden Themenkomplexe I–III, V und VIII ist für 2009 vorgesehen.

Das Aktualisierungsverfahren wird von der verantwortlichen Institution (Leitliniensekretariat) koordiniert. Neu erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse werden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe beobachtet und gegebenenfalls daraufhin einzelne Themenkomplexe vorzeitig überarbeitet. Alle Aktualisierungen werden gesondert publiziert (Addendum zur Internetversion, Fachzeitschriften) und anschließend in die Volltextversion der Leitlinie eingearbeitet.

Kommentierungen und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gerichtet werden.

### Tabellen und Abbildungen



**Abb. 1** Klinische Beurteilung – Klassifizierung der Empfehlungsgrade (nach Empfehlungen des Europarates 2001). Legende: ↑ = In der Regel bestimmt der Evidenz- den Empfehlungsgrad. Abweichungen sind in begründeten Fällen möglich: † = Der in der Aktualisierung der TK IV, VI und VII verwendete Empfehlungsgrad 0 entspricht dem vorher verwendeten Empfehlungsgrad C (siehe Leitlinientext von 2004).

**Tab. 1** Zeitlicher Ablauf der Leitlinienaktualisierung – Kurzreport.

Rubrik	Teilpunkt	Zeitraum
Vorbereitung	Festlegen der Aktualisierung	Oktober 2004
	Anmeldung bei der AWMF	Juli 2005
	Anschreiben der TK-Koordinatoren 2004	Mai 2006
	Aktualisierung des Fragenkatalogs (LL-Koordinatoren/TK-Koordinatoren)	Mai–August 2006
Literaturrecherche	Erstellen der Suchbegriffe	September 2006
	Systematische Recherche	Okt–Dez 2006
Delphimethode	Einladung der Mitglieder der TK	Jan/Feb 2007
	Versand der Fragebogen und Literatur	Jan/Feb 2007
	Änderung der Fragen durch die Arbeitsgruppen, Ergänzung der Literaturstellen	März 2007
	Aussendung der Fragen und Literaturstellen an weitere Teilnehmer und Vertreter der Gesellschaften	April 2007
	Beantwortung der Fragen anhand der Literatur (Mitglieder, Koordinatoren)	April 2007
	Zusammenstellung der Antworten und Erarbeitung erster Änderungen (LL-Koordinatoren, TK-Koordinatoren)	Mai 2007
	Versand der Änderungen an die Mitglieder der TKs	Juni 2007
Konferenz	Konsensuskonferenz	8./9. Juni 2007
	Arbeitsgruppensitzungen	8. Juni 2007
	Plenarsitzung	9. Juni 2007
Manuskripterstellung und Verabschiedung	Manuskripterstellung durch LL-Koordinatoren/TK-Koordinatoren (unter Mitwirkung der TK-Mitglieder)	bis Dez 2007
	Abstimmung neu erarbeiteter Empfehlungen per E-Mail	Dezember 2007
	Aussendung des überarbeiteten Leitlinienmanuskriptes an die Teilnehmer der Konsensuskonferenz 2004 mit Bitte um Zustimmung und Einarbeitung der Kommentare	Januar 2008
	Aussendung des endgültigen Leitlinienmanuskriptes an die beteiligten Fachgesellschaften mit Bitte um Zustimmung	Januar 2008
Einreichen des Manuskriptes	Juli 2008	

TK = Themenkomplex; LL = Leitlinie.

**Tab. 2** Ablauf der systematischen Literaturrecherche.

stufenweise berücksichtigte Suchbegriffe in Medline	Anzahl der Treffer nach schrittweiser Limitierung
a.) Klinische Suchbegriffe: TK IV: (polyps or adenoma) and (rectum or colon or colorectal)	TK IV: 15 107
TK VI und VII (colorectal or colon or rectal) and (chemotherapy or surgery) and (neoplasia or cancer)	TK VI und VII: 55 818
b.) Publikationstypen: Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Classical Article, „Clinical Trial, Phase I“, „Clinical Trial, Phase II“, „Clinical Trial, Phase I“, Controlled Clinical Trial, Multi-center Study	TK IV: 2793 TK VI und VII: 13 477
c.) Allgemein: humans > 18 yrs. published in the past 3 years added to Medline in the past 3 years	TK IV: 205 TK VI und VII: 1 073
Zusätzliche Hits über Handsuche: ASCO Kongress – Abstrakts, publiziert im Journal of Clinical Oncology Suppl 2004 – 2007:	TK IV: 130 TK VI – VII: 67 307
Gesamtzahl der Literaturstellen:	327, davon 20 Abstracts

**Tab. 3** Basis der Evidenzgrade: Centre of Evidence-Based Medicine Oxford.

Grad	Studien zu Therapie/Prävention/Ätiologie
1a	systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
1b	Studien (RCT)
1c	eine RCT (mit engem Konfidenzintervall) Alle-oder-keiner-Prinzip
2a	systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
2b	eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
2c	Outcome-Studien, Ökologische Studien
3a	systematische Übersicht über Fall-Kontrollstudien
3b	eine Fall-Kontroll-Studie
4	Fallserien oder Kohorten-/Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

**Tab. 4** Klassifikation der Konsensusstärke.

Konsensusstärke	prozentuale Übereinstimmung
starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50% der Teilnehmer



## IV. Themenkomplex IV: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement



### IV.1. Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik von Polypen und kolorektalen Karzinomen

#### Empfehlung

Die komplette Koloskopie stellt das Standardverfahren zur Detektion kolorektaler Polypen und Karzinome dar. Sie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRKs und von kolorektalen Polypen. Die Effektivität der Koloskopie hängt entscheidend von der Qualität der Untersuchung ab. Diese ist technik- und untersucherabhängig.

Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

#### Empfehlung

Bei inkompletter Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors kann präoperativ zusätzlich eine CT- oder MR-Kolonografie erfolgen. Postoperativ soll eine komplette Koloskopie erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

#### Empfehlung

Bei inkompletter Koloskopie infolge anderer Ursachen (z.B. Adhäsionen) sollte eine CT- oder MR-Kolonografie erfolgen.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

#### Hintergrund

Die Koloskopie ist das zuverlässigste Verfahren zur Detektion kolorektaler Karzinome und Polypen, wenn sie mit hoher Qualität durchgeführt wird. Wichtige Qualitätsmerkmale beinhalten die Spiegelung bis zum Coecum, die optimale Darmvorbereitung mit wenig oder keinen verbliebenen Stuhlresten sowie die sorgfältige Inspektion der Darmschleimhaut beim Rückzug. So konnte gezeigt werden, dass die Polypendetektionsrate mit der Rückzugszeit nach Erreichen des Coecums korreliert. Die Rückzugszeit sollte mindestens 6 Minuten betragen [313–315]. Weitere Qualitätsmerkmale sind die primäre Erkennung von Polypen bei 20–50% (polyp detection rate) [316] sowie übersehene Polypen bei weniger als 10% der Untersuchten (polyp miss rate) [123, 317].

Allerdings hat die Koloskopie auch Limitationen: So werden 4–6% der Karzinome übersehen [318–320]. Auch treten bei der Polypennachsorge in einem Zeitraum von 3 Jahren bis zu 1% Intervallkarzinome auf [321]. Diese sind zum Teil auf übersehene Läsionen zurückzuführen (siehe auch Abschnitt Polypenmanagement, Kapitel IV.5). Sensitivität und Spezifität der CT-Kolonografie sind in den letzten Jahren seit Erstellung der letzten Leitlinie angestiegen. In einer Studie waren Koloskopie und CT-Kolonografie bei der Entdeckung von Polypen > 5 mm gleichwertig [123]. In anderen Untersuchungen konnte dieses besonders gute Ergebnis jedoch nicht erzielt werden [322, 323]. Hier war die CT-Kolonografie der Koloskopie zum Teil deutlich unterlegen [324, 325], der Röntgendoppelkontrastuntersuchung jedoch überlegen [323, 326]. Die Röntgendoppelkontrastuntersuchung des Dickdarms ist heute obsolet. Für die Beurteilung der MR-Kolonografie liegen noch zu wenige Studienergebnisse vor [327–329].

Diagnostische Probleme bei der CT-Kolonografie können Stuhlreste und eine schlechte Entfaltung des Darmlumens bereiten. Die Detektion flacher, eingesenkter und kleiner Polypen ist schwieriger als die prominenter Polypen. Aufgrund mangelnder Standardisierung sind die Ergebnisse derzeit stark zent-

renabhängig. Hinzu kommen der hohe Preis und die mit der CT-Kolonografie verbundene Strahlenbelastung.

Aus diesen Gründen ist bei einem positiven fäkalen Okkultbluttest (FOBT) oder zur Abklärung eines Tumorverdachts die komplette Koloskopie der Goldstandard. Es besteht hierbei die Möglichkeit sowohl der Biopsieentnahme zur histologischen Diagnostik als auch der Polypektomie als gleichzeitige therapeutische Intervention.

Bei pathologischen Befunden im Rahmen der Koloskopie ist eine Zuordnung nach endoskopisch-anatomischen Strukturen und nach Diaphanoskopie ungenügend, eine Angabe in cm Geräte-länge ab ano sollte nur im Rektum und unteren Sigma erfolgen. Bei unklarem oder OP-würdigem Befund sollte eine Markierung mittels Clip (nur bei zeitnaher OP) oder Tusche erfolgen, um eine Wiederauffindung zu ermöglichen.

Bei Patienten mit stenosierenden Tumoren oder inkompletter Koloskopie aus anderen Gründen konnten in Fallserien mittels CT- oder MR-Kolonografie proximale Tumoren oder Polypen nachgewiesen werden [330–333].

#### IV.1.1. Sigmoidoskopie versus Koloskopie

##### Empfehlung

Bei positivem FOBT-Test, bei Tumorverdacht oder sigmoidoskopischem Nachweis eines neoplastischen Polypen soll eine vollständige Koloskopie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2b, starker Konsens.

##### Hintergrund

Zur Abklärung eines positiven FOBT-Testes bzw. eines Tumorverdachts wird die komplette Koloskopie gefordert, da hiermit auch Adenome und Karzinome im rechten Hemikolon erkannt werden können. Relevante neoplastische Läsionen proximal des Sigmas findet man in 25–55%. In Screening-Studien konnte gezeigt werden, dass bei 30–46% der Fälle mit proximalen fortgeschrittenen Neoplasien im rechten Hemikolon das Rektosigmoid adenomfrei ist [108, 110].

Eine Sigmoidoskopie sollte nur im Ausnahmefall erfolgen, wenn eine vollständige Darmvorbereitung nicht möglich ist. Eine komplette Koloskopie ist in einem hohen Prozentsatz möglich und kann auch bei älteren Patienten in der Regel mit einer niedrigeren Rate an Nebenwirkungen durchgeführt werden [334, 335]. Die Sigmoidoskopie hat sowohl als Suchmethode wie auch für die Primärdiagnostik in Deutschland keine Bedeutung.

#### IV.1.2. Chromoendoskopie

##### Empfehlung

Eine Chromoendoskopie kann bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und HNPCC zur besseren Erkennung von neoplastischen Läsionen eingesetzt werden. Sie kann darüber hinaus zur besseren Abgrenzung flacher und eingesenkter Läsionen vor endoskopischer Therapie verwendet werden.

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

##### Hintergrund

Bei Patienten mit CED oder HNPCC kann eine höhere Detektionsrate neoplastischer Läsionen durch Chromoendoskopie als gesichert gelten [312, 336, 337]. In Studien an Patienten ohne hereditäre Tumorerkrankungen oder CED fanden sich ebenfalls höhere Raten vorwiegend kleiner Adenome [338–340], die allerdings in einer weiteren Studie nicht bestätigt wurden [341].

Es ist bisher nicht geklärt, ob die Erkennung höherer Raten vorwiegend kleiner Veränderungen dem Patienten nutzen und den erhöhten Zeitaufwand rechtfertigen.

Durch den Einsatz der Chromoendoskopie mit Indigokarmin oder Methylenblau gelingt eine bessere Abgrenzung flacher und eingesenkter Läsionen von der umgebenden gesunden Schleimhaut [342–347]. Die Chromoendoskopie kann daher vor der endoskopischen Abtragung flacher Adenome eingesetzt werden.

#### IV.1.3. Zoomendoskopie

##### Empfehlung

*Die Durchführung der Zoomendoskopie zur Klassifikation des „Pit-Pattern“-Musters ist derzeit kein Standardverfahren.*

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 2b, starker Konsens.

##### Hintergrund

Ziel der Zoomendoskopie ist es anhand der „Pit-Pattern“-Klassifikation zwischen hyperplastischen und neoplastischen Läsionen zu unterscheiden, um ohne Histologie festzustellen, welche Läsionen endoskopisch abgetragen werden müssen. In einzelnen Studien war dies mit hoher Sensitivität möglich [339, 348, 349]. Die Spezifität war jedoch in anderen Studien mit 75% nicht ausreichend [344, 346, 350, 351]. Die Zoomendoskopie ersetzt derzeit nicht die Histologie. Die Zoomendoskopie ist in der Einschätzung polypoider und flacher Läsionen vor Polypektomie nach bisher vorliegenden Ergebnissen hilfreich, kann aber derzeit nicht als Standard empfohlen werden.

Verfahren wie das Narrow-band Imaging (NBI) oder Fuji intelligent Chromendoscopy (FICE) stellen weitere Methoden zur Abgrenzung neoplastischer Läsionen dar. In unkontrollierten Studien war das NBI hilfreich in der Detektion flacher Adenome, der Detektion intraepithelialer Neoplasien bei Colitis ulcerosa sowie der Dignitätsbeurteilung [352–354]. Für FICE liegen bisher keine vergleichbaren Daten vor. Die konfokale Lasermikroskopie bleibt derzeit noch wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten [355].

## IV.2. Polypektomiedurchführung

### IV.2.1. Schlingenektomie versus Zangenektomie

##### Empfehlung

*Polypen sollen unter Angabe der Lokalisation entfernt und geborgen werden. Die Polypektomie kann bei multiplen Polypen ggf. mehrzeitig erfolgen.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1c, starker Konsens.

##### Hintergrund

Um eine Zuordnung zu ermöglichen, sollen die Polypen einzeln unter Angabe der Lokalisation für eine histologische Aufarbeitung geborgen werden. Bei mehreren Polypen in einem Segment ist eine gemeinsame Bergung dieser Polypen vertretbar. Hierbei müssen aber die onkologischen Resektionsgrenzen beachtet werden; eine Markierung des polypektomierten Kolonsegments ist sinnvoll.

Folgende endoskopische Verfahren stehen zur Verfügung:

- ▶ Polypektomie mit der Schlinge
- ▶ Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

Alternative Verfahren der Polypenentfernung (offene oder laparoskopische Resektion, Rendezvousverfahren, TEM, transanale Abtragung) sind im Einzelfall in Erwägung zu ziehen. Neuere Therapieverfahren wie die endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) zur Erreichung einer En-Bloc-Resektion sind

derzeit in Erprobung und noch wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Abgetragene flache und sessile Polypen sollten zur Identifikation durch Aufspießen mit einer Stecknadel oder durch Farbstoff markiert werden. Die Fixierung auf einer Korkplatte hat sich ebenfalls bewährt.

Voraussetzung und Limitierung für die endoskopische Schlingenektomie großer Polypen sind die realistische Option einer kompletten Abtragung mit einem niedrigen Blutungs- und Perforationsrisiko. Die Erfahrung des Untersuchers und die Lage des Polypen können ebenfalls limitierende Faktoren darstellen. Zu bedenken sind die mit der Größe ansteigende Karzinomrate neoplastischer Polypen (bis zu 15%), die Wuchsform, die Lokalisation, der Allgemeinzustand des Patienten sowie das erhöhte Perforationsrisiko im proximalen Kolon [356–360]. Flache Läsionen können durch eine endoskopische Mukosektomie (EMR) entfernt werden [360–362]. Ausschließlich eingesenkte flache Läsionen (IIC) sollten in der Regel primär chirurgisch und nicht endoskopisch behandelt werden, da es sich hierbei meistens nicht mehr um sogenannte frühinvasive T1-Karzinome handelt und die komplette endoskopische Entfernung (R0) nur selten möglich ist. Einen Hinweis liefert eine fehlende Abhebbarkeit (non-lifting sign). Unabhängige Faktoren bezüglich des Perforationsrisikos sind Polypengrößen über 1 cm sowie die Lokalisation im rechten Kolon, bzgl. des Blutungsrisikos lediglich die Polypengröße > 1 cm [363]. Das Risiko schwerer Blutungen (Transfusionspflichtigkeit, Operationsnotwendigkeit, rezidivierende Nachblutung) beträgt 0,9% das Perforationsrisiko im rechten Kolon 1,2%, im linken Kolon 0,4%. Eine prophylaktische Injektion von Kochsalz oder Adrenalin in Basis oder Stiel des Polypen oder die Verwendung von Endoloop reduziert früh auftretende Blutungen bei der Abtragung von größeren Polypen > 1 cm [364–367]. Die Rate verzögert auftretender Blutungen wird jedoch nicht gesenkt [368].

Die Polypektomie kann auch unter Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden [369–371], die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidrogel erhöht jedoch das Blutungsrisiko und sollte vermieden werden [372]. Die vollständige Entfernung eines Polypen ist immer zu fordern, denn in einem verbliebenen Polypenrest können noch eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie oder ein Karzinom nachweisbar sein. Die Größe des entfernten Polypen, der histologische Adenomtyp und der Schweregrad der intraepithelialen Neoplasie bestimmen die Höhe des Risikos für Lokalrezidive und metachroner Polypen. Bei Polypen > 2 cm beträgt die Lokalrezidivrate 8–20% [373]. Diese Rezidive können jedoch in der Regel endoskopisch erneut entfernt werden.

Bei möglicher oder zu erwartender Operationspflichtigkeit ist eine präoperative Markierung des Polypenareals mit Clip oder Tusche obligat (Ausnahme: Coecum und distales Rektum). Eine Alternative ist die intraoperative Koloskopie zur Lokalisation des Polypen bzw. dessen Abtragungsstelle. Eine Markierung der Polypektomiestelle sollte bei schwieriger Lokalisation (erschwerter Wiederauffindbarkeit bei Überwachungsuntersuchungen) auch nach endoskopischer Intervention erfolgen.

##### Empfehlung

*Um eine repräsentative histologische Aussage zu erhalten und zur definitiven Therapie, sollen Polypen > 5 mm vollständig durch Schlingenektomie entfernt werden. Polypen ≤ 5 mm sollten generell mit der Zange komplett entfernt werden.*



Grundsätzlich sollen diagnostische Koloskopien nur dann durchgeführt werden, wenn in gleicher Sitzung die Möglichkeit zur Schlingenektomie besteht.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

### Hintergrund

Um Doppeluntersuchungen zu vermeiden, sollte eine Koloskopie grundsätzlich nur bei vorhandener Interventionsmöglichkeit erfolgen. Ist die Abtragung eines Befunds nicht möglich oder sinnvoll (Risikosituation in ambulanter Praxis, fehlende Expertise bei größeren Polypen), sollte der Befund ggf. markiert und der Patient in ein Zentrum überwiesen werden. Eine Zangenbiopsie von Polypen ist nicht sinnvoll, wenn eine Abtragung technisch möglich ist. Sie ist außerdem unzuverlässig [374]. Darüber hinaus können ausgiebige Biopsien durch nachfolgende Vernarbung die komplette endoskopische Abtragung beim Zweiteingriff erschweren. Bei eindeutigen Malignitätskriterien mit primärer OP-Indikation sind Biopsieentnahmen obligat. Bei Polypen  $\leq 5$  mm sind Adenome mit invasivem Karzinom äußerst selten, bei Polypen  $\leq 1$  cm beträgt die Rate  $< 1\%$ . Ziel einer Koloskopie muss das Erreichen eines polypenfreien Darms (clean-colon) sein. Bei Polypen  $\leq 5$  mm ist deshalb eine komplette Zangenektomie erforderlich, um die Läsion histologisch zu typisieren. Kleine ( $\leq 5$  mm), häufig multipel auftretende typische hyperplastische Polypen im Rektum können belassen werden. In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass neben der Adenom-Karzinom-Sequenz auch der weitere Weg über den sogenannten „serrated pathway“ zu einem kolorektalen Karzinom führen kann (siehe unten).

Beim Vorliegen einer sogenannten hyperplastischen Polyposis ist das mutmaßlich erhöhte Risiko eines kolorektalen Karzinoms bei der Terminierung von Kontroll-Intervallen zu berücksichtigen.

Die hyperplastische Polyposis ist definiert durch (WHO):

- ▶ mindestens 5 hyperplastische Polypen proximal des Sigmas, wobei zwei größer als 1 cm sein sollen.
- ▶ das Auftreten von hyperplastischen Polypen proximal des Sigmas unabhängig von Zahl und Größe, wenn ein erstgradig Verwandter (Eltern, Kinder, Geschwister) von einer hyperplastischen Polyposis betroffen ist.
- ▶ wenn mehr als 30 hyperplastische Polypen – egal welcher Größe – proximal des Sigmas auftreten [375–381].

### IV.3. Histologische Untersuchung

#### Empfehlung

Die histologische Untersuchung jedes Polypen ist obligat. Die histologische Befundung der Polypen erfolgt entsprechend der WHO-Kriterien [281] mit einer Aussage zur Vollständigkeit der Abtragung. Konventionelle Adenome werden klassifiziert nach histologischem Wachstumstyp (tubulär, tubulovillös und villös) und dem Grad der intraepithelialen Neoplasie (niedrig- und hochgradige intraepitheliale Neoplasie); serratierte Läsionen werden unterteilt in hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, gemischte Polypen (mit Angabe des IEN-Grades) und traditionelle serratierte Adenome (mit Angabe des EIN-Grades) [382, 383].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

#### Hintergrund

Etwa 8% der bisher als hyperplastisch klassifizierten Polypen sind nach neuen Erkenntnissen sessile serratierte Adenome (SSA), die ein Progressionspotenzial zum Karzinom besitzen, vor allem bei einer Größe von mehr als 1 cm und rechtsseitiger Lokalisation. Außerdem kommen gemischte Schleimhaut-

polypen (mixed polyps) vor. Weiterhin sind 2% aller kolorektalen Polypen traditionelle serratierte Adenome (TSA). Alle diese Varianten weisen einen gemeinsamen molekularen Kanzerogeneseauf.

#### Empfehlung

Bei Karzinomnachweis soll der histologische Befund folgende Merkmale enthalten [384]:

- ▶ das Ausmaß der Tiefeninfiltration (pT-Kategorie), bei sessilen Polypen die sm-Invasionsmessung in  $\mu\text{m}$ ,
- ▶ den histologischen Differenzierungsgrad (Grading),
- ▶ Vorhandensein oder Fehlen von Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation) und
- ▶ die Beurteilung der Resektionsränder (R-Klassifikation) im Hinblick auf die lokale Entfernung im Gesunden (zur Tiefe und zur Seite).

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2b, starker Konsens.

#### Empfehlung

In Hinblick auf weitere therapeutische Konsequenzen bei komplett entfernten pT1-Karzinomen soll eine zusammenfassende Klassifikation in „Low-risk“ (G1, G2 und keine Lymphgefäßinbrüche [L0]) oder „High-risk“ (G3, G4, und/oder Lymphgefäßinbrüche [L1]) erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2b, starker Konsens.

#### Hintergrund

Die Notwendigkeit einer Angabe über den Abstand der Entfernung im Gesunden bei pT1-Karzinomen ist strittig.

### IV.4. Vorgehen bei pT1-Karzinomen

#### Empfehlung

Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein pT1-Karzinom, soll auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden, wenn es sich um eine Low-Risk-Situation bei histologisch karzinomfreier Polypenbasis (R0) handelt [385–388]. In der High-Risk-Situation ist die radikale chirurgische Behandlung erforderlich, auch wenn die Läsion komplett entfernt wurde.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3a, Konsens.

#### Empfehlung

Bei inkompletter Abtragung eines Low-Risk-pT1-Karzinoms soll eine komplette endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung erfolgen [389]. Wenn eine R0-Situation nicht erreichbar ist oder Zweifel am Vorliegen einer pT1-Situation besteht, so ist die onkologisch-chirurgische Resektion erforderlich.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3a, starker Konsens.

#### Hintergrund

pT1-Karzinome unterscheiden sich je nach Situation erheblich in ihrer Prognose. Dreh- und Angelpunkt einer Risikostratifizierung stellt die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung dar. Die Gesamtgruppe der T1-Karzinome hat eine Lymphknotenmetastasierungsrate (N+) von 0–20% [386, 390–392]. Für die Abschätzung der Metastasierungsrate gibt es qualitative und quantitative Prognosekriterien [392, 393].

Qualitative Kriterien sind: Das Grading (G1 gut differenziert, G2 mäßig differenziert, G3 schlecht differenziert, G4 undifferenziert) und die Invasion in die Lymphgefäße (L-Klassifikation) des Polypen. Quantitativ kann die Submukosainvasion am Operations- bzw. Polypektomiepräparat ausgemessen werden. Hier-

bei hat sich bei Operationspräparaten bewährt, die Submukosa-schicht in drei Drittel aufzuteilen. Am Präparat eines sessilen Polypen, das mittels endoskopischer Polypektomie gewonnen wurde, ist die Messung der Submukosainvasionsstrecke in  $\mu\text{m}$  sinnvoller, weil die Submukosa als Gesamtschicht nicht zur Verfügung steht bzw. keine Muskularis propria miterfasst ist. Die sogenannten frühinvasiven Formen (sm1, sm2 bzw. Submukosainvasion  $\leq 1000\mu\text{m}$ ) haben mit 0–6% ein geringes N+-Risiko [393, 394]. Bei sm3-Karzinomen hingegen beträgt das Lymphknotenmetastasierungsrisiko etwa 20% [394, 395]. Cave: Die Messung der Submukosadicke am gestielten Polypen in  $\mu\text{m}$  ist nicht sinnvoll bzw. irreführend, weil die Submukosadicke von der Stiellänge abhängig ist, das heißt der Stiel ist immer sm1-Niveau. Der Nachweis einer Veneninvasion (V-Klassifikation) sollte erwähnt werden, der Stellenwert für eine lokale Therapie ist jedoch nicht sicher belegt.

### Ergänzende wichtige Anmerkungen

In der Regel erfolgt die endoskopische Karzinomtherapie im Rahmen der Polypektomie, ohne dass vorher die Krebsdiagnose bekannt ist. Vorsicht ist geboten, wenn bei sessilen Läsionen prätherapeutisch bereits eine Karzinomdiagnose bioptisch gesichert wurde. Häufig handelt es sich dann schon nicht mehr um eine endoskopisch therapierbare Situation. Endoskopische Warnkriterien sind: Ulzerationen, Einsenkungen, Kontaktblutungen und fehlendes Lifting-sign beim Unterspritzen der Läsion. Die Absicherung einer R0-Situation ist obligat, kontrovers wird ein Sicherheitsabstand von 1 mm zur Basis diskutiert [393]. Eine endoskopische Entfernung als En-Bloc-Resektion ist optimal. Eine Entfernung in Piecemeal-Technik erscheint ausreichend. Hierbei erfolgt die Beurteilung der R-Situation zur Seite endoskopisch-makroskopisch, die Beurteilung zur Tiefe histologisch (basal R0). Allerdings ist dann eine zeitnahe (2–6 Monate) endoskopisch-bioptische Überprüfung der R0-Situation erforderlich. Nach den vorliegenden Daten [386, 388, 392–394, 396] beträgt die postinterventionelle Rate von Metastasen bzw. Lokalrezidiven in der low-risk-Situation 0–5%, wobei das Konzept der frühinvasiven Submukosakarzinome nur in die neueren Studien eingegangen ist. Die lokale endoskopische Therapie von frühen kolorektalen malignen Neoplasien ist in speziellen Zentren eine sichere und effektive Therapie und gilt bei Beachtung der Low-Risk-Kriterien als Standardtherapie. In dieser Situation ist eine nachfolgende radikal-chirurgische Resektion nach onkologischen Kriterien nicht erforderlich.

### Empfehlung

*Die endoskopische lokale Nachsorge soll nach kompletter Entfernung (R0) von Low-risk (pT1, low grade [G1, G2, L0]) Karzinomen nach einem halben Jahr und nach zwei Jahren erfolgen.*  
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

### Hintergrund

Die oben genannten Empfehlungen dienen zur Erkennung von Lokalrezidiven. Eine komplette Koloskopie sollte zur frühzeitigen Erkennung und Sanierung von Rezidiven entsprechend den Empfehlungen der Adenomnachsorge erfolgen.

## IV.5. Polypenmanagement (Nachsorge)

### Empfehlung

*Nach Abtragung kleiner einzelner, nicht neoplastischer Polypen besteht keine Notwendigkeit einer endoskopischen Nachsorge* [397–399].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

Begründung: Unnötige Bindung endoskopischer Ressourcen.

### Hintergrund

Bei Patienten mit kleinen ( $< 1\text{ cm}$ ) hyperplastischen Polypen und negativer Familienanamnese besteht offenbar kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms. Hier gelten die allgemeinen Regeln zur KRK-Prävention, das heißt Kontrollkoloskopie nach 10 Jahren. Ausnahmen sind nicht neoplastische Polypoiderkrankungen (hyperplastische, juvenile, Peutz-Jeghers) mit erhöhtem Risiko einer malignen Entartung [400].

### Empfehlung

*Nach kompletter Abtragung neoplastischer Polypen (Adenome) ist eine Kontrollendoskopie erforderlich. Der Zeitpunkt der Kontrollkoloskopie sollte von Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome abhängig gemacht werden. Bei Patienten mit 1 oder 2 Adenomen  $< 1\text{ cm}$  ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie ist eine Kontrollkoloskopie nach 5 Jahren ausreichend.*  
Evidenzstärke: 2b, starker Konsens.

*Bei Patienten mit 3–10 Adenomen, oder mindestens einem Adenom, das 1 cm oder größer ist, oder einem Adenom mit villöser Histologie sollte die erste Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.*  
Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

*Bei Patienten mit Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und histologisch bestätigter vollständiger Abtragung ist eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren ausreichend.*  
Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

*Bei histologisch nicht bestätigter vollständiger Abtragung muss auch bei makroskopisch kompletter Abtragung eine zeitnahe (2–6 Monate) Kontrolle erfolgen.*  
Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

*Bei Nachweis von mehr als 10 Adenomen sollte das Kontroll-Intervall kürzer als 3 Jahre sein und unter Berücksichtigung individueller Kriterien (Familienanamnese) festgelegt werden.*  
Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

*Nach Abtragung großer, flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik muss eine kurzfristige Kontrolle der Abtragungsstelle nach 2–6 Monaten erfolgen*  
Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

*Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt. Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines gemischten Schleimhautpolypen oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte aufgrund des potenziell erhöhten Karzinomrisikos unabhängig vom IEN-Grad eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.*  
Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

*Nach Abtragung großer, flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik muss eine kurzfristige Kontrolle der Abtragungsstelle nach 2–6 Monaten erfolgen*  
Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

*Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt. Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines gemischten Schleimhautpolypen oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte aufgrund des potenziell erhöhten Karzinomrisikos unabhängig vom IEN-Grad eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.*  
Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

*Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt. Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines gemischten Schleimhautpolypen oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte aufgrund des potenziell erhöhten Karzinomrisikos unabhängig vom IEN-Grad eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.*  
Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

*Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt. Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines gemischten Schleimhautpolypen oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte aufgrund des potenziell erhöhten Karzinomrisikos unabhängig vom IEN-Grad eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.*  
Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

*Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt. Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines gemischten Schleimhautpolypen oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte aufgrund des potenziell erhöhten Karzinomrisikos unabhängig vom IEN-Grad eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.*  
Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

*Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt. Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines gemischten Schleimhautpolypen oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte aufgrund des potenziell erhöhten Karzinomrisikos unabhängig vom IEN-Grad eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.*  
Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

*Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt. Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines gemischten Schleimhautpolypen oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte aufgrund des potenziell erhöhten Karzinomrisikos unabhängig vom IEN-Grad eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.*  
Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

### Hintergrund

Die Empfehlungen zum Post-Polypektomie-Management sollten durch das individuelle Risiko des jeweiligen Patienten (familiäre Belastung, Komorbiditäten, Zweitumor, Divertikulose [401]) und den Sauberkeitsgrad des Kolons bei der zuletzt durchgeführten Koloskopie beeinflusst werden. Grundlage für die oben genannten Empfehlungen ist die Durchführung einer hochqualitativen Basiskoloskopie (s. oben). Dennoch treten In-

tervall-Karzinome mit einer Rate von 0,7 – 0,9% innerhalb von 3 Jahren auf [321]. Diese setzen sich zusammen aus übersehenen Läsionen (miss rate), inkompletten Polypektomien sowie dem Auftreten schnell wachsender Tumore [123, 317, 319, 402]. Als Grundlage für die Festlegung von Kontrolluntersuchungen nach Polypektomie kann eine Risikostratifizierung der Patienten nach dem Low-/High-Risk-Adenom-Konzept erfolgen, welches das Risiko für metachrone fortgeschrittene Läsionen anzeigt. Die Zuordnung von Patienten zu diesen Riskogruppen erfolgt nach Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome im Rahmen der Basisuntersuchung.

Nach dieser Einteilung definiert sich eine Low-Risk-Adenom-Situation folgendermaßen: 1 – 2 Adenome, jeweils < 1 cm, tubulär, nur LGIEN, Ausschluss von HGIEN und villöser Komponente.

Eine High-Risk-Adenom-Situation (sog. advanced adenomas) definiert sich demgemäß wie folgt:  $\geq 3$  tubuläre Adenome,  $\geq 1$  Adenom mit  $\geq 1$  cm, Adenom mit tubulo-villöser oder villöser Struktur,  $\geq 1$  Adenom mit HGIEN,  $\geq 10$  Adenome jeglicher Größe oder Histologie [403].

Auch in Piecemeal-Technik abgetragene flache oder sessile Adenome gehören in diese High-Risk-Adenom-Gruppe.

Als generelles Konzept für die Terminierung von Kontrolluntersuchungen kann für die sogenannte Low-Risk-Adenomgruppe ein Kontroll-Intervall von 5 Jahren, bei dann unauffälliger Untersuchung für erneut 5 Jahre angesetzt werden.

Für die sogenannte High-Risk-Adenomgruppe sollte nach histologisch gesicherter kompletter Entfernung das Kontroll-Intervall 3 und bei dann unauffälligem Befund 5 Jahre betragen.

Nach Abtragung flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik ist insbesondere bei größeren Adenomen die Rezidivrate deutlich erhöht (9 – 28%) [373, 404 – 407]. Der Einsatz von Argon-Plasma-Koagulation zur Entfernung von Restgewebe zur Sicherstellung einer kompletten Abtragung kann hilfreich sein [405, 407]. Allerdings fehlt dann die histologische Beurteilung. Die Sondergruppe von Patienten mit z. n. Abtragung flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik sollte wegen der erhöhten Lokalrezidivrate bzw. wegen der erhöhten Rate an metachronen Läsionen in kürzeren Abständen eine Kontroll-Koloskopie erhalten (2 – 6 Monate), dann nach 3 Jahren, dann nach 5 Jahren, im Individualfall ggf. früher. Im Falle größerer ( $\geq 1$  cm) und insbesondere rechtsseitiger sessiler serratierter Adenome (früher als hyperplastische Polypen klassifiziert) scheint ein potenziell beschleunigtes Progressionsrisiko zum Karzinom (via serratiertem Pathway) zu bestehen, sodass in diesen Fällen eine komplette Entfernung und ein kürzeres Kontroll-Intervall empfohlen wird (nachzeitigem Wissensstand nach 3 Jahren).

Auch nach Abtragung von TSA, die vorwiegend im linken Kolon auftreten, ist aufgrund eines erhöhten Progressionsrisikos eine dem SSA-analoge Nachsorge indiziert.

Bezüglich der Empfehlungen zur Nachsorge bei HNPCC-, FAP- und CED-Patienten (siehe Leitlinienmanuskript von 2004, Abschnitt VIII.6.).

#### IV.6. Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen

##### Empfehlung

*Eine medikamentöse Sekundärprophylaxe nach Polypektomie sollte derzeit außerhalb von Studien nicht erfolgen.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

#### Hintergrund

Obwohl in mehreren prospektiv randomisierten Untersuchungen mit hoher Evidenzstärke (1b) ein geringer präventiver Effekt nach Einnahme von niedrigdosiertem ASS gefunden wurde [408, 409], kann aufgrund des geringen Effekts (Senkung der Rezidivadenomrate um max. 35%) und der medikamentös bedingten Risiken [410] derzeit eine Einnahme zur Senkung des Rezidivrisikos von Adenomen nicht empfohlen werden. Gleiches gilt für die COX-2-Hemmer, für die eine Senkung der Adenomrezidivrate um 24 – 45% erreicht wurde [411 – 413], die jedoch mit einer signifikant erhöhten Rate kardiovaskulärer Nebenwirkungen einhergingen [414, 415], die den potenziellen Nutzen aufwiegen [416]. Auch die Senkung der Adenomrezidivrate um 12% durch Kalzium erscheint zu gering, um die längerfristige Einnahme für diese Indikation rechtfertigen zu können [417].

### VI. Themenkomplex VI: Adjuvante und neoadjuvante Therapie



#### VI.1. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

##### VI.1.1. Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen

Voraussetzung für eine adjuvante Therapie ist die R0-Resektion des Primärtumors. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die pathohistologische Stadienbestimmung, insbesondere die Bestimmung des pN-Status. Zur Festlegung von pN0 sollen 12 oder mehr regionale Lymphknoten untersucht werden (UICC 2002). Immunzytologische Befunde von isolierten Tumorzellen in Knochenmarkbiopsien oder Lymphknoten sowie zytologische Tumorzellbefunde in Peritonealspülungen sind keine Indikation zur adjuvanten Therapie außerhalb von Studien.

Für Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert. Patienten des UICC-Stadiums II und III sollten möglichst in kontrollierte Studien eingebracht werden, um Aufschluss über die Indikationsstellung und die optimale adjuvante Therapie zu erhalten. Der Verlauf von Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden, ist im Rahmen der Qualitätssicherung hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, der Überlebensrate und von Nebenwirkungen zu dokumentieren. Die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie erfordert einschlägige Erfahrung und insbesondere die Kenntnis der entsprechenden Dosisreduktionsschemata, die bei auftretender Toxizität eingehalten werden müssen.

##### Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen

- ▶ Allgemeinzustand schlechter als 2 (WHO)
- ▶ unkontrollierte Infektion
- ▶ Leberzirrhose Child B und C
- ▶ schwere koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- ▶ präterminale und terminale Niereninsuffizienz
- ▶ eingeschränkte Knochenmarkfunktion
- ▶ andere, die Lebenserwartung bestimmende Komorbiditäten
- ▶ Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen



### VI.1.2. Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

#### Empfehlung

Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht, allgemeine Kontraindikationen (s.o.) sind zu berücksichtigen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

#### Hintergrund

In randomisierten Studien zum Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen waren ältere Patienten unterrepräsentiert. Eine Ursache war, dass in den meisten Studien eine Altersbeschränkung als Einschlusskriterium galt. Eine prospektive Kohortenstudie mit Patienten über 67 Jahren mit Kolonkarzinom zeigte auch bei diesen älteren Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation [527]. Auch eine retrospektive Studie mit einer geringen Patientenzahl zeigte, dass keine signifikanten Überlebenszeitdifferenzen in Abhängigkeit vom Alter vorhanden sind [528]\*. Dieses Ergebnis wurde durch eine gepoolte Analyse von 7 Studien mit 500 Patienten über 70 Jahren bestätigt [529]. In dieser Studie war die Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht altersabhängig, es kam jedoch häufiger zur Leukopenie bei den älteren Patienten. In einer weiteren Studie trat als einzige Nebenwirkung eine Stomatitis häufiger in der Gruppe über 70 Jahre auf [530]. Die adjuvante Chemotherapie scheint demnach in den meisten Fällen auch von älteren Patienten gut vertragen zu werden. Auch der Nutzen einer zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Oxaliplatin war in einer Subgruppenanalyse der MOSAIC-Studie nicht altersabhängig [531]. Das Lebensalter eines Patienten hat somit keinen alleinigen prädiktiven Wert [532].

### VI.1.3. UICC-Stadium III

#### Empfehlung

Bei Patienten mit einem R0 resezierten Kolonkarzinom im Stadium III ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1a, starker Konsens.

#### Hintergrund

In zahlreichen randomisierten Studien konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden [533, 534]. Metaanalysen und gepoolte Analysen (zuletzt Gill et al.) bei 3303 Patienten mit einem Stadium-II- und -III-Kolonkarzinom konnten eindeutig zeigen, dass für Patienten mit einer Lymphknoten-positiven Erkrankung (Stadium III) die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit einer signifikanten Prognoseverbesserung im Vergleich zur alleinigen Operationen assoziiert ist [529, 535–537].

### VI.1.4. UICC-Stadium II

#### Empfehlung

Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

#### Hintergrund

Der absolute Nutzen einer adjuvanten Therapie im UICC-Stadium II ohne Risikofaktoren liegt absolut zwischen 2–5%. In Studien und gepoolten Analysen von Studien bei Patienten

mit einem Kolonkarzinom im Stadium II fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine postoperative adjuvante Chemotherapie [538–541]. Die gepoolte Analyse von 7 randomisierten Studien, die eine adjuvante Chemotherapie mit einer alleinigen Operation verglichen, zeigte in der univariaten Analyse nur eine signifikante Verbesserung für das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben (DFS) (72 versus 76%  $p=0,049$ ), aber nicht für das 5-Jahres-Gesamtüberleben (80 versus 81%  $p=0,1127$ ) im Stadium II, wobei sich die Einzelstudien deutlich in den Therapiemodi unterschieden und kleine Patientenzahlen einschlossen [536]. Die britische QUASAR-Studie ist die für diese Fragestellung größte publizierte Einzelstudie [542]. Hier war in einem Beobachtungszeitraum von (im Median) 5,5 Jahren das relative Risiko für einen Tod jedweder Ursache in der Therapiegruppe signifikant geringer als in der Beobachtungsgruppe (HR 0,82; 95% CI: 0,70–0,95,  $p=0,008$ ), entsprechend einem absoluten Überlebensvorteil von ca. 3,0% (95% CI: 1,0–6,0). Allerdings hat auch diese Studie methodische Schwächen hinsichtlich ihres heterogenen Studienkollektivs (71% Kolonkarzinome, 91% Dukes'-B-Stadien) und der heterogenen 5-FU-haltigen Therapieprotokolle (mit oder ohne Levamisol, Folsäuredosierung unterschiedlich). Das relative Risiko für die isolierte Subgruppe Kolonkarzinom im Stadium II war nicht signifikant verringert, allerdings war der Effekt in allen Subgruppen konsistent gleich groß, sodass ein Überlebensvorteil in allen Prognosegruppen angenommen werden kann. Hinsichtlich der Bedeutung dieser Studie für die so definierte „Hochrisikosituation“ (s.u.) kann keine Empfehlung abgeleitet werden, da lediglich für ca. 20% der Patienten Daten für die T-Kategorie und/oder eine vaskuläre Invasion vorliegen und von diesen 20% die wenigsten Patienten tatsächlich eine T4- oder V1-Situation aufwiesen. Für den Einsatz von Oxaliplatin im Stadium II liegen keine überzeugenden Daten vor: Auf dem ASCO 2007 [543]\* wurde in einer Untergruppenanalyse über den Effekt einer adjuvanten postoperativen Chemotherapie (FOLFOX4 versus LV5FU2) im Stadium II berichtet. Für das Stadium II konnte weder eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,84; 95% CI: 0,62–1,14;  $p=0,258$ ) noch ein Überlebensvorteil (HR 1,0; 95% CI: 0,71–1,42) für die zusätzlich mit Oxaliplatin behandelten Patienten mit einem Stadium-II-Tumor belegt werden. Aus den bisher vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien lässt sich somit ein obligater Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II nicht ableiten [544–546]. Aufgrund der positiven Ergebnisse der bislang größten Untersuchung, der QUASAR Studie, kann jedoch – bei allen methodischen Mängeln – der Nutzen einer adjuvanten Therapie im Stadium II ohne Risikofaktoren nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Deshalb sollte eine Therapie in diesem Stadium zumindest in Betracht gezogen werden [542], in jedem Fall sollten die Vorteile und Risiken einer solchen Therapie mit dem Patienten besprochen werden.

### VI.1.5. UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

#### Empfehlung

Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

\* Studie bislang nur in Abstraktform publiziert.

## Hintergrund

Die oben genannten Faktoren sind als prognostisch ungünstig identifiziert worden. Es erscheint daher denkbar, dass Patienten mit diesen Risikofaktoren auch im Stadium II von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten. Es existieren jedoch keine prospektiven Daten zum Zusammenhang der aufgeführten Risikocharakteristika und dem Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Daher sollen vor Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie auch in dieser Untergruppe mit dem Patienten in einem intensiven Gespräch die Vor- bzw. Nachteile einer adjuvanten Chemotherapie vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage erörtert und die Patientenpräferenzen angesprochen werden.

In Studien gingen gewisse Risikosituationen wie ein T4-Tumor, eine Tumorperforation und/oder Operation unter Notfallbedingungen sowie eine zu geringe Anzahl untersuchter Lymphknoten mit einer schlechteren Prognose einher [547, 548]. Eine neuere retrospektive Untersuchung an 1306 Patienten mit einem Stadium-II-Tumor zeigte in einer multivariaten Analyse, dass die Kategorie T4 mit einem schlechten krankheitsfreien Überleben assoziiert war (HR 1,75) [549]. In der Studie von Moertel (n = 318) besitzt die T4-Kategorie im Stadium II keine zusätzliche prognostische Bedeutung [544], wohl aber in der Studie von Burdy (n = 108) [550], in der Erlanger Analyse (n = 305) [547] und in der veröffentlichten Metaanalyse von Gill [536].

Nach einer Notfalloperation resultierte mit 29,8 vs. 52,4% eine signifikant niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate ( $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied zeigte sich sowohl im Stadium I/II als auch im Stadium III [551]. Das karzinomspezifische Überleben nach 5 Jahren reduzierte sich von 74,6 auf 60,9% bei Nachweis einer Anämie, auf 51,6% bei Nachweis einer Stenose und auf 46,5% bei Perforation ( $p < 0,001$ ) [552]. Auch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten galt in mehreren Studien als ein unabhängiger prognostischer Faktor [519, 553]. So betrug bei 222 Patienten mit einem KRK im Stadium II die 5-Jahres-Überlebensrate 49% für Patienten, bei denen 6 oder weniger als 6 Lymphknoten untersucht worden waren, verglichen mit 68% für Patienten mit 7 oder mehr untersuchten Lymphknoten [553]. Le Voyer (INT-0089, n = 3.411) untersuchte Patienten im Stadium Dukes B2 oder Dukes C mit adjuvanter Therapie mit 5-FU, Folsäure (FS) und/oder Levamisol. Sowohl bei N0, N1 als auch N2 hatte die Anzahl der entfernten Lymphknoten eine prognostische Bedeutung. Patienten mit N0-Tumoren hatten das beste Gesamtüberleben, wenn mehr als 20 Lymphknoten analysiert wurden [519]. In einer Untersuchung von 3592 Fällen mit kolorektalem Karzinom konnte eine englische Arbeitsgruppe [554] jeweils einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einer größeren Zahl identifizierter Lymphknoten errechnen (0–4 Lymphknoten, 5–10 Lymphknoten, > 10 Lymphknoten). Dieser Effekt zeigt sich auch in jedem Tumorstadium. In der multivariaten Analyse erwies sich die Zahl untersuchter Lymphknoten als unabhängiger prognostischer Faktor. Eine Analyse der SEER-Datenbank [555] korreliert die Zahl der untersuchten bzw. entfernten Lymphknoten mit dem Langzeitüberleben. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine Reduktion der Krebsmortalität um 20,6%, wenn mehr als 15 Lymphknoten untersucht wurden, verglichen mit Patienten, bei denen nur 1–7 Lymphknoten untersucht wurden. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Tumorstadium und sonstigen Patienten- oder Tumorcharakteristika. Auch wenn die Studienlage hinsichtlich der genauen Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten nicht einheitlich ist, sollten nach Meinung von Experten 12 Lymphknoten als Mindestmaß gefordert werden, auch wenn diese Zahl nicht immer flächendeckend

erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sei auf die anstehende Überarbeitung des TK „Chirurgie“ verwiesen.

In einer Studie, in denen Patienten mit Stadium-II-Tumoren und Hochrisikocharakteristika eine kleine Untergruppe darstellten, konnte kein Benefit einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber der alleinigen operativen Therapie gezeigt werden [534]. Im Gegensatz dazu stellten in der MOSAIC-Studie Patienten mit Stadium-II-Tumoren mit einem T4-Tumor, einer Tumorperforation, einem Ileus, einem schlecht differenzierten Tumor, einer Blutgefäßinvasion und/oder weniger als 10 untersuchten Lymphknoten eine Hochrisikopopulation dar, bei der die postoperative adjuvante FOLFOX4 Chemotherapie im Vergleich zu einer 5FU/FS-Chemotherapie zu einer tendenziellen Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens um 7,2% Prozentpunkte führte (HR 0,74; 95% CI: 0,52–1,06). Es konnte allerdings – möglicherweise bedingt durch die zu geringe Patientenzahl – keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden [543]\*.

## Empfehlung

*Zusätzliche Parameter (z.B. CEA-Spiegel, Differenzierungsgrad, 18q Verlust, isolierte Tumorzellen in Lymphknoten oder im Knochenmark, Mikrosatelliten-Status, DNA-Ploidie und TS/p53-Expression, Lymph- und Blutgefäßinvasion) sollen momentan nicht zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie benutzt werden.*  
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

## Hintergrund

Für eine Reihe von Parametern konnte in einigen, aber nicht in allen Studien eine prognostische Bedeutung für das kolorektale Karzinom gezeigt werden. Es liegen jedoch keine prospektiven Studien zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Vorhandensein einzelner oder mehrerer dieser Faktoren vor. Der Differenzierungsgrad wird in manchen Arbeiten sowohl im Stadium III [513, 556] als auch im Stadium II und III [536] als ein unabhängiger prognostischer Faktor gewertet. Hingegen zeigt eine Analyse von Hermanek, dass der Differenzierungsgrad nur in einer Untergruppe des Stadiums III (jedes T N2 M0) eine zusätzliche prognostische Bedeutung besitzt [557].

Der 18q-Allelverlust besitzt in mehreren Studien auch im Stadium II unabhängige prognostische Bedeutung [558–562].

Eine Studie bei Patienten mit einem kolorektalem Karzinom im Stadium II (n = 70) kommt jedoch zu dem Schluss, dass der 18q-Verlust keine prognostische Bedeutung besitzt [563]. Ferner ist unklar, ob Tumoren mit 18q-Verlust möglicherweise schlechter auf Chemotherapie ansprechen.

Mikrosatelliteninstabilität (MSI) kann in 10–15% der sporadischen kolorektalen Karzinome nachgewiesen werden. Eine Mikrosatelliteninstabilität wird verursacht durch Defekte des DNA-Mismatch-Repair-(MMR)-Systems (MMR-System) durch Inaktivierung der MLH-1-, MSH-2-, MSH-6- und PMS-2-Gene. Die Ergebnisse einer Untersuchung von 718 Patienten aus Italien deuten darauf hin, dass Patienten mit einem MMR-proteinnegativen Tumor eine bessere Langzeitprognose aufweisen als Patienten mit einem MMR-proteinpositiven Karzinom. Dieser positive prognostische Effekt war sowohl im Stadium II als auch im Stadium III vorhanden. Bei Patienten mit MMR-proteinpositiven Tumoren bewirkt die adjuvante Chemotherapie eine Prognoseverbesserung [564]. In einer Arbeit von Sinicrope waren Mikrosatelliteninstabilität und DNA-Diploidie ebenfalls mit einer besseren Prognose assoziiert [565].



Eine aktuell publizierte Metaanalyse zeigte eine klare negative prognostische Bedeutung der DNA-Aneuploidie. Patienten mit einem aneuploiden kolorektalen Karzinom hatten fünf Jahre nach Operation eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate als solche mit diploiden Tumoren. Dies galt für alle untersuchten Subgruppen, v. a. auch für das Stadium II [566].

Bei 570 Patienten im Stadium II (55%) und Stadium III (45%) aus der gemeinsamen IMPACT-Analyse führte die adjuvante Chemotherapie zu einer Verbesserung des Überlebens, bei hoher Mikrosatelliteninstabilität führte die adjuvante Chemotherapie eher zu einer Verschlechterung des Überlebens [567]. Eine Untersuchung von 876 Patienten mit einem Stadium-III-Tumor konnte zeigen, dass in der Gruppe ohne adjuvante Chemotherapie der Mikrosatellitenstatus keine prognostische Bedeutung besaß (5-Jahres-Überlebensrate: 43 gegen 36%), während in der chemotherapeutisch behandelten Gruppe die Patienten mit MSI-positiven Tumoren ein signifikant besseres Überleben aufwiesen [568]. Keine dieser Arbeiten war bezüglich der Überprüfung der prognostischen und prädiktiven Parameter prospektiv angelegt.

### VI.1.6. Chemotherapieprotokolle

#### Chemotherapieprotokolle im Stadium III

#### Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/Folinsäure (FS)

##### Empfehlung

*Für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III soll eine Oxaliplatin-haltige Therapie eingesetzt werden.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

##### ► FOLFOX (LV5FU2 + Oxaliplatin):

z.B. FOLFOX4: Folinsäure (FS) (200 mg/m<sup>2</sup> als 2-h-Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup> als Bolus, danach 600 mg/m<sup>2</sup> als 22-h-Infusion; Tag 1 und 2) in Kombination mit Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> als 2-h-Infusion; Tag 1), Wiederholung Tag 15. 1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen.

##### Hintergrund

Durch die Kombination aus 5-FU und Folinsäure konnte in mehreren randomisierten Studien eine signifikante Senkung der Rezidivrate sowie des Gesamtüberlebens gezeigt werden [533, 534, 537].

Die MOSAIC-Studie (2246 Patienten) verglich eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus 5-FU/FS (LV5FU2) mit dem FOLFOX4-Schema (LV5FU2 + Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>) alle 2 Wochen über 12 Zyklen. In dem Gesamtkollektiv führte die FOLFOX4-Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsfreien Überlebens gegenüber der LV5FU2-Chemotherapie (73,3 versus 67,4%,  $p=0,003$ ) [543\*, 569]. Betrachtet man nur das Stadium III, ergibt sich für die FOLFOX4-Chemotherapie ein Unterschied im krankheitsfreien Überleben um 7,5 Prozentpunkte (HR 0,78; 95% CI: 0,65–0,93;  $p=0,005$ ). Auch das Gesamtüberleben wird im Stadium III durch die FOLFOX4-Chemotherapie signifikant um 4,4 Prozentpunkte verbessert ( $p=0,029$ ). 4 Jahre nach der Therapie lag die Rate der peripher-sensorischen Neuropathie bei 12% (Grad I), 2,8% (Grad II) und 0,7% (Grad III) [543\*, 569].

In die NSABP-Studie C-07 wurden 2407 Patienten im Stadium II (28,6%) oder im Stadium III eingeschlossen und erhielten entweder das Roswell-Park-Schema mit wöchentlicher 5-FU/FS-Bolusgabe (3 Zyklen à jeweils 8 Wochen) oder das gleiche 5-FU/FS-Schema mit Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> in Woche 1, 3 und 5 im 8-wöchentlichen Rhythmus (FLOX-Schema). In der FLOX-Grup-

pe wurden 20% weniger Rezidive beobachtet ( $p<0,04$ ). Das krankheitsfreie Überleben nach 4 Jahren betrug 73,2% für die FLOX-Gruppe und 67,0% für die 5-FU/FS-Behandelten [570]. Bei der Auswahl ist das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der einzelnen Protokolle zu berücksichtigen. Aufgrund der höheren kumulativen Oxaliplatin-Dosis in der MOSAIC-Studie liegt die Rate der beobachteten Grad-3/4-Neuropathien in der NSABP-Studie geringfügig niedriger (12,4 vs. 8,4%). In dem Bolus FLOX-Protokoll wurden jedoch häufiger als in dem infusionalen FOLFOX4-Protokoll Grad-3- und -4-Diarrhöen beobachtet (38 vs. 10,8%). 5 Patienten (0,4%) in der NSABP-Studie starben innerhalb der ersten 60 Tage nach Beginn der Chemotherapie aufgrund einer chemotherapieinduzierten Enteropathie [570]. Die Toxizität des FLOX-Protokolls ist im Vergleich mit dem FOLFOX4-Protokoll bei vergleichbarer Wirksamkeit nicht tolerabel. Daher sollte das FLOX-Protokoll in der adjuvanten Situation keine Anwendung finden. International wird derzeit dem modifizierten FOLFOX6-Schema, das nach einem 5-FU-Bolus an Tag 1 eine 46-stündige Dauerinfusion von 5-FU vorsieht, der Vorzug gegeben; dieses Schema ist der Kontrollarm internationaler Studien. Dies erspart dem Patienten den 5-FU-Bolus und den Pumpenwechsel an Tag 2 der Therapie (Dosierung: Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus, danach 2400 mg/m<sup>2</sup> kontinuierlich i.v. über 46 h alle 2 Wochen). Zur Kombination von Capecitabin und Oxaliplatin im Vergleich zu verschiedenen Bolusregimen von 5-FU/FS liegen derzeit nur Toxizitätsdaten vor [571], Effektivitätsergebnisse werden für das Jahr 2008 erwartet.

Eine adjuvante Therapie mit einem irinotecanhaltigen Protokoll ist auf Basis der vorliegenden Daten aus Phase-III-Studien nicht zu empfehlen [572\*, 573\*, 574].

#### Monotherapie mit Fluoropyrimidinen

##### Empfehlung

*Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin-haltige Regime soll eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen durchgeführt werden. Dabei werden orale Fluoropyrimidine den infusionalen Schemata vorgezogen. Bolusregime sollen wegen der höheren Toxizität nicht mehr verwendet werden.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

##### ► Orale 5-FU Prodrug

z.B. Capecitabin 2 × 1250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche p.o. Tag 1–14, alle 3 Wochen für 8 Zyklen

##### Hintergrund

1987 Patienten mit einem Stadium-III-Kolonkarzinom wurden entweder in das Mayo-Clinic-Schema (983 Patienten) randomisiert oder erhielten Capecitabin als Monotherapie (1004 Patienten) jeweils über eine Zeit von 24 Wochen (X-ACT Studie). Das primäre Studienziel mit dem Nachweis, dass Capecitabin im krankheitsfreien Überleben mindestens gleichwertig zum Mayo-Schema ist, wurde erreicht. Die Analyse zeigte einen Trend zugunsten eines überlegenen krankheitsfreien Überlebens mit Capecitabin (HR 0,87; 95% CI: 0,75–1,00;  $p=0,05$ ). Auch das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant, mit einem Trend zur Überlegenheit von Capecitabin (81,3 vs. 75,6%  $p=0,05$ ) [575].

Auch wenn in einer randomisierten Studie UFT + Folinsäure versus 5-FU/FS [576] kein Unterschied im Gesamtüberleben und im krankheitsfreien Überleben bestand und in einer japanischen Metaanalyse von drei Studien sogar ein signifikanter Vorteil für Gesamtüberleben und DFS erreicht werden konnte

[577], wird UFT aktuell nicht empfohlen, da es keine Zulassung zur adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms in Deutschland besitzt.

- ▶ **Infusionales 5-FU/Folinsäure**
  - ▶ **LV5FU2**
    - z.B. Folinsäure (FS) (200 mg/m<sup>2</sup> als 2-h-Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup> als Bolus, danach 600 mg/m<sup>2</sup> als 22-h-Infusion; Tag 1 und 2)
    - 1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen
  - ▶ **5-FU/Folinsäure-Schema**
    - z.B. Folinsäure (FS) (500 mg/m<sup>2</sup> als 1–2-h-Infusion) plus 5-FU (2600 mg/m<sup>2</sup> als 24-h-Infusion) 1 × pro Woche über 6 Wochen (Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36). Erneuter Beginn der Therapie in Woche 9 (Tag 50). Insgesamt 2 Zyklen
  - ▶ **venöse 5-FU Dauerinfusion (PVI)**
    - z.B. 5-FU als Dauerinfusion über insgesamt 12 Wochen (300 mg/m<sup>2</sup>/Tag)

### Hintergrund

Im Vergleich zu den Bolusschemata zeigen mehrere Therapiestudien mit unterschiedlicher infusionaler Applikationsform keinen Unterschied zu der Bolusgabe von 5-FU/FS bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Das deutlich bessere Toxizitätsprofil spricht jedoch eindeutig für die infusionale Applikation [578\*, 579\*, 580, 581]. Ein Vergleich von 12 Wochen Therapie mit der „protracted venous infusion“ (PVI) von 5-FU (300 mg/m<sup>2</sup> pro Tag) gegen ein 6-monatiges MAYO-Schema zeigte keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben (RFS) und im Gesamtüberleben bei geringerer Toxizität von PVI 5-FU [582]. Der Beginn der adjuvanten Chemotherapie innerhalb eines Zeitraums von 8 Wochen nach Operation zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil [583]. Die optimale Dauer der Chemotherapie beträgt 6 Monate [580, 584, 585].

### Stadium II Empfehlung

*Sollte bei Patienten mit Stadium-II-Tumoren eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, können Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden.*

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

### Hintergrund

Siehe VI.1.4. UICC-Stadium II.

## VI.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

### VI.2.1. Obligate prätherapeutische Diagnostik

- ▶ rektal-digitale Austastung
- ▶ starre Rektoskopie
- ▶ Biopsie mit histopathologischer Aufarbeitung
- ▶ Endosonografie und hochauflösendes Becken-MRT oder Multislice-Becken-CT
- ▶ Koloskopie (Ausschluss von Zweitumoren im Darm)
- ▶ CT-Abdomen, Röntgen-Thorax, ggf. CT-Thorax bei V.a. Lungenmetastasen
- ▶ Labor: CEA, LDH, AP, absolute Leukozytenzahl

### Hintergrund

Mit der digital rektalen Untersuchung lassen sich Tumoren im unteren Rektumbereich tasten. Dabei soll die Größe des Tumors, seine exakte Lage, Verschieblichkeit und Ausbreitung bestimmt werden. Hierauf beruht das klinische Staging (KS) nach

Mason (KS I: gut beweglich, KS II: beweglich, KS III: wenig beweglich, KS IV: fixiert). Die Rektoskopie gestattet die Beurteilung der distalen 15–20 cm des Rektosigmoids. Sie dient nicht nur der genauen Höhenlokalisierung (gemessen mit einem starren Rektoskop von der Anokutanlinie) und makroskopischen Beurteilung des Tumors, sondern ermöglicht auch die Biopsie und histologische Sicherung. Die Eindringtiefe von Tumoren in die Darmwandschichten (insbesondere Differenzierung von T1-versus T2-Tumoren), der Befall unmittelbar perirektal liegender Lymphknoten und die Einbeziehung des Sphinkterapparats können mithilfe der Endosonografie beurteilt werden [586]. Diese Untersuchungstechnik kommt daher insbesondere zur Planung eingeschränkter Operationstechniken (lokale Exzision bei Low-Risk-T1-Tumoren), moderner kontinenserhaltender Operationen bei fehlendem Sphinkterbefall sowie zur Indikationsstellung der neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie zum Einsatz (Indikation bei uT3/4 oder uN+). Hochauflösende MRT-Untersuchungen oder Multislice-CT des Beckens sind insbesondere bei Verdacht auf Infiltration von Nachbarstrukturen indiziert, eventuell ergänzt durch eine gynäkologische Untersuchung bei fraglichem Befall der Vagina, des Uterus und der Adnexe oder eine Zystoskopie bei Verdacht auf Harnblasenbefall. Die hochauflösende Dünnschicht-MRT (mit Body-Array-Spule) erlaubt mit hoher Genauigkeit die Darstellung der mesorektalen Faszie und den Abstand des Tumors vom Rand des Mesorektums [587]. Patienten, bei denen Tumorgewebe bis 1 mm oder weniger vom zirkumferenziellen Resektionsrand (CRM) entfernt ist oder letzteren befallen oder durchbrochen hat, haben auch nach optimierter Chirurgie mit totaler Mesorektumfernung ein wesentlich höheres Rezidivrisiko. Nach prospektiven Beobachtungsdaten der MERCURY Study Group ist die hochauflösende Dünnschicht-MRT in der Lage, die Infiltration des Tumors ins perirektale Fettgewebe sowie einen freien mesorektalen Resektionsrand (definiert als CRM > 1 mm) mit hoher Genauigkeit vorherzusagen [588]. Einzelne Studiengruppen und Zentren schränken die Indikation zu einer präoperativen Radiotherapie oder Radiochemotherapie auf Patienten mit Tumoren ein, die auf Grundlage der MRT mehr als 5 mm ins perirektale Fettgewebe oder bis 1 mm an den zirkumferenziellen Resektionsrand heranreichen [589, 590]. Dieses selektive Vorgehen muss in weiteren (randomisierten) Studien geprüft werden. Die MRT-Untersuchung ist für die weitere Therapieentscheidung zielführend, wenn zwischen einer präoperativen Kurzzeitbestrahlung und einer Radiochemotherapie bei Tumoren mit Ausbreitung bis nahe des zirkumferenziellen Resektionsrands gewählt werden soll (siehe VI.2.2.2). Die Koloskopie dient dem Ausschluss von synchronen Zweitumoren im Darm. Die Computertomografie des Abdomens sowie die Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen sind obligate prätherapeutische Untersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen. Verdächtige Lungenbefunde sollten durch weitere bildgebende Verfahren abgeklärt werden. Bezüglich der Laborbefunde gilt die Bestimmung des Tumormarkers CEA, der LDH, der alkalischen Phosphatase und der absoluten Leukozytenzahl als obligat.

### VI.2.2. Perioperative Therapie – Indikationen zur perioperativen Radio- oder Radiochemotherapie

#### VI.2.2.1. Stadium I

##### Empfehlung

*Im Stadium I ist eine perioperative Therapie nicht indiziert.*  
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

## Hintergrund

Rektumkarzinome im UICC-Stadium I (T1/2 N0) haben bei alleiniger radikaler Operation mit En-Bloc-Lymphknotendisektion und totaler mesorektaler Exzision (TME) für Tumoren im unteren (bis 6 cm ab Anokutanlinie) und mittleren Rektumdrittel (> 6 – 12 cm ab Anokutanlinie) sowie partieller mesorektaler Exzision (PME) für Tumoren im oberen Rektumdrittel (> 12 – 16 cm ab Anokutanlinie) niedrige Lokalrezidiv- und Fernmetastasenraten [591]. In den frühen amerikanischen Serien zum Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie wurde dieses Tumorstadium daher ebenso ausgeschlossen wie in den modernen Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie [592].

Die schwedischen und holländischen Studien zur präoperativen Kurzzeit-Vorbestrahlung mit 5 × 5 Gy versus alleinige Operation haben das Tumorstadium I gleichwohl eingeschlossen. Die jüngere holländische Studie zeigte in einer Subgruppenanalyse keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lokalrezidivrate zwischen alleiniger TME und zusätzlicher Radiotherapie für Tumoren im UICC-Stadium I [591, 593]. In der älteren schwedischen Studie konnte ein signifikanter Vorteil der zusätzlichen Bestrahlung für das Stadium I gezeigt werden, allerdings war hier das Konzept der TME noch nicht umgesetzt worden [594].

Der Stellenwert einer Radio(chemo-)therapie vor oder nach lokaler Exzision eines T1-High-Risk-Karzinoms (G3/4, L1, V1, Durchmesser größer 3 cm, R1-Resektion) ist nicht gesichert [595]. Bei inkompletter Resektion (R1) oder Risiko-Konstellation (siehe oben) soll eine radikale Tumorentfernung mit Lymphknotenentfernung innerhalb von 4 Wochen durchgeführt werden. Für Patienten mit tief sitzenden T1-High-Risk-Karzinomen oder T2-N0-Tumoren im UICC-Stadium I, die eine Exstirpation ablehnen, ist die präoperative Radio(chemo-)therapie, gefolgt von lokaler Exzision, eine Option [596]. Dies ist jedoch ein nicht gesichertes Vorgehen.

### VI.2.2.2. Stadium II/III

#### Empfehlung

*Im UICC-Stadium II und III ist die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert. Eine Sondersituation besteht bei cT1/2-Karzinomen mit fraglichem Lymphknotenbefall; hier ist auch die primäre Operation (mit ggf. adjuvanter Radiochemotherapie bei pN+) eine möglich Behandlungsoption.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

#### Hintergrund

Metaanalysen zeigen eine verbesserte Wirksamkeit der präoperativen im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung [597, 598]. Eine frühe randomisierte Studie zur prä- versus postoperativen alleinigen Radiotherapie hatte eine signifikant reduzierte Lokalrezidivrate im präoperativen Arm gezeigt [599]. Die deutsche Studie zur adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III (CAO/ARO/AIO-94) wies ebenfalls eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate im neoadjuvanten Arm auf [600]. Die Rate postoperativer Komplikationen war nach präoperativer RCT im Vergleich zur sofortigen Operation nicht erhöht, die akute und chronische Toxizität im präoperativen RCT-Arm insgesamt signifikant niedriger. Bei tief sitzenden Tumoren, die der Chirurg vor Randomisation als exstirpationspflichtig eingeschätzt hatte, konnte die Rate sphinktererhaltender Operationsverfahren durch die Vorbehandlung im Vergleich zur sofortigen Operation verdoppelt werden. Als Problem jeder neoadjuvanten Thera-

pie muss das potenzielle „Overstaging“ und die daraus resultierende „Überbehandlung“ von Patienten gewertet werden, bei denen fälschlicherweise ein wanddurchsetzender (T3) oder lymphknotenpositiver Tumor (N+) diagnostiziert wurde. Da insbesondere die Sensitivität und Spezifität der Beurteilung des Lymphknotenbefalls limitiert ist, wird bei T1/2-Tumoren mit bildgebend fraglichen N+ als Option auch die primäre Operation als sinnvoll erachtet. Als weitere Selektionskriterien für eine primäre Operation werden von einigen Zentren und Studiengruppen – auch im Hinblick auf die mit der Radiotherapie assoziierten chronischen Nebenwirkungen [601, 602] – T3-Tumoren mit Infiltration ins mesorektale Fettgewebe unter 5 mm sowie Tumoren mit einem Abstand zur mesorektalen Resektionslinie von mehr als 1 mm (MRT-Diagnostik obligat) genannt [589, 590]. Diese Selektionskriterien müssen in Studien weiter geprüft werden.

#### Empfehlung

*Der Stellenwert der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms im oberen Drittel wird kontrovers diskutiert. Es kann eine adjuvante Therapie wie beim Kolonkarzinom oder eine perioperative Radio(chemo-)therapie wie beim Rektumkarzinom durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 3a, starker Konsens.

#### Hintergrund

Folgende Argumente sprechen dafür, das obere Rektumdrittel (> 12 – 16 cm ab Anokutanlinie, gemessen mit einem starren Rektoskop) wie ein Kolonkarzinom zu behandeln:

- ▶ Die Daten der amerikanischen Adjuvanzstudien, die die Radiochemotherapie bei der Behandlung des Rektumkarzinoms etabliert hatten, bezogen sich ausschließlich auf Rektumtumoren mit einem Abstand des distalen Tumorpols von der Anokutanlinie bis 12 cm.
- ▶ In der holländischen TME-Studie konnte bei Tumoren im oberen Rektumdrittel (hier definiert als: 10 – 15 cm ab Anokutanlinie) keine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate durch die zusätzliche Radiotherapie nachgewiesen werden [593].

Folgende Argumente sprechen dafür, das obere Rektumdrittel wie ein Rektumkarzinom zu behandeln:

- ▶ Bei der Analyse der holländischen TME-Studie handelt es sich um eine explorative Subgruppenanalyse. Daher wurde von den Autoren konsequenterweise nicht gefolgert, dass Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel keiner Radiotherapie bedürfen.
- ▶ In der bislang nur als Abstract publizierten britischen MRC-CR07-Studie war der Vorteil der generellen präoperativen Kurzzeit-Radiotherapie versus selektiver postoperativer Radiochemotherapie nur bei befallenen zirkumferenziellen Resektionsrand für alle Rektumdrittel signifikant [603]\*.
- ▶ Eine aktuelle Subgruppenanalyse der deutschen CAO/ARO/AIO-Studie-94 zeigte keinen signifikanten Unterschied der Lokalrezidivraten zwischen Tumoren im mittleren und oberen Rektumdrittel.
- ▶ Im Gegensatz zu der holländischen TME-Studie werden in Deutschland Tumoren im oberen Rektumdrittel mittels partieller mesorektaler Exzision (PME) behandelt. Dieses Verfahren ist u.U. mit einer höheren Lokalrezidivrate verbunden. Die GAST-05-Studie wird unter Federführung von Prof. Becker/Dr. Liersch die Frage prüfen, ob Tumoren im oberen Rektumdrittel eine TME benötigen.



**Empfehlung**

In Situationen, in denen ein Downsizing angestrebt wird (T4-Tumore, nicht ausreichender Sicherheitsabstand im Dünnschicht-MRT zur mesorektalen Faszie – Abstand 1 mm oder weniger – oder erwünschter Sphinkterhalt bei Tumoren im unteren Drittel), soll der präoperativen Radiochemotherapie der Vorzug vor einer Kurzzeit-Radiotherapie gegeben werden. Bei cT3-Tumoren oder cN+-Tumoren, bei denen kein Downsizing angestrebt wird, kann die präoperative Therapie entweder als Radiochemotherapie oder als Kurzzeitbestrahlung erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

**Hintergrund**

Zur präoperativen Radiotherapie stehen prinzipiell zwei Fraktionierungsschemata zur Verfügung: die Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy in Einzeldosen von 5 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, unmittelbar gefolgt von der Operation, und die konventionell fraktionierte Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 45–50,4 Gy in 25–28 Fraktionen, gefolgt von der Operation nach 4–6 Wochen. Eine randomisierte polnische Studie hatte nach neoadjuvanter konventionell fraktionierter Radiochemotherapie ein signifikant überlegenes Ergebnis hinsichtlich Downsizing und Downstaging sowie eine signifikant niedrigere Rate an R1-Resektionen im Vergleich zur Kurzzeitbestrahlung ergeben [604]. Allerdings waren die Rate an sphinktererhaltenden Operationsverfahren (primärer Endpunkt) sowie die lokale Kontrolle (sekundärer Endpunkt) in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich [605]. Zur Maximierung der Tumorschrumpfung vor Operation sollte bei den oben genannten Indikationen der konventionell fraktionierten Radiochemotherapie der Vorzug vor der Kurzzeitbestrahlung gegeben werden. Bei letzterer tritt durch die kurze Behandlungszeit und die sich unmittelbar anschließende Operation nämlich keine relevante Tumorschrumpfung ein [606].

**Empfehlung**

Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll eine 5-Fluorouracil-Monochemotherapie mit oder ohne Folinsäure beinhalten.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

**Hintergrund**

Der Stellenwert der Kombination der konventionell fraktionierten präoperativen RT mit einer simultanen 5-FU/Folinsäure-Chemotherapie wurde in der EORTC-22921- sowie der FFCD-9203-Studie untersucht (in der EORTC-Studie zusätzlich die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie [607, 608]). Wesentliches Ergebnis beider Studien ist die signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. In der deutschen CAO/ARO/AIO-94-Studie wurde 5-FU in der 1. und 5. Bestrahlungswoche in einer Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup>/Tag als 120-stündige Dauerinfusion appliziert. In der EORTC-22921- und FFCD-9203-Studie erhielten die Patienten in der 1. und 5. Bestrahlungswoche 5-FU in einer Dosierung von 350 mg/m<sup>2</sup>/Tag und Folinsäure in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag über jeweils 5 Tage.

Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit neuen Substanzen und Kombinationen (Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan) zeigte in einer Vielzahl von Phase-II-Studien Komplettremissionsraten bis zu 30% [609]. Der Stellenwert dieser Kombinationsbehandlungen wird derzeit in Phase-III-Studien geprüft.

**VI.2.2.3. Stadium IV****Empfehlung**

Beim synchron metastasierten Rektumkarzinom gibt es keine Standardempfehlung zum therapeutischen Vorgehen. Die Prognose der Erkrankung wird im Regelfall durch die systemische Metastasierung bestimmt. Daher sollte bei irresektablen Fernmetastasen primär eine systemische Kombinationschemotherapie eingesetzt werden, sofern nicht Symptome durch den Primärtumor zu einem anderen Vorgehen zwingen. Falls eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt wird, sollte vor dem Hintergrund der systemischen Metastasierung eine intensiviertere Kombinationschemotherapie eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

**VI.2.3. Adjuvante Therapie****VI.2.3.1. Adjuvante Therapie bei primärer Operation (ohne neoadjuvante Therapie)****Empfehlung**

Im Stadium I ist nach R0-Resektion eine adjuvante Therapie nicht indiziert.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

**Hintergrund**

In allen randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie waren Patienten mit Stadium UICC I wegen insgesamt niedriger Lokalrezidiv- und Fernmetastasenraten ausgeschlossen worden.

**Empfehlung**

Bei Patienten im UICC-Stadium II und III, die keine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erhalten haben, soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

**Hintergrund**

Durch Hinzunahme der Chemotherapie zu einer postoperativen Bestrahlung konnten sowohl die Lokalrezidivrate gesenkt als auch das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen (konventionellen) Operation verbessert werden [610, 611]. Daten zum Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie nach pathologisch bestätigter adäquater Mesorektumexzision und einem Abstand des Tumors zum zirkumferenziellen Resektionsrand von mehr als 1 mm liegen bislang nicht vor. Die Lokalrezidivraten werden hier auch ohne zusätzliche adjuvante Therapie mit global unter 10% angegeben, können aber für Subgruppen, z. B. Tumoren im unteren Rektumdr Drittel, auch höher liegen. Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium II und III sollten in randomisierte Studien eingebracht werden. Dabei wäre zu klären, ob es nach qualitätsgesicherter Chirurgie Subgruppen von Patienten gibt (z. B. pT3N0-Tumoren mit geringer Infiltration ins perirektale Fettgewebe oder pT1/2-N+-Tumoren), die ein dem UICC-Stadium I vergleichbares Rezidivrisiko haben und daher von einer adjuvanten Radio- und Chemotherapie nicht profitieren [612, 613]. Zur Frage der Therapie von Tumoren im oberen Rektumdr Drittel siehe VI. 2.2.2.

In der bislang nur als Abstract publizierten britischen MRC-CR07-Studie hat sich gezeigt, dass ein risikoadaptiertes Vorgehen (postoperative Radiochemotherapie nur bei Patienten mit positiven zirkumferenziellen Resektionsrand nach TME) im Vergleich zu einer generellen präoperativen Radiotherapie mit 5×5 Gy für alle Rektumkarzinome hinsichtlich der lokalen Kontrolle und dem krankheitsfreien Überleben signifikant unterlegen ist [603]\*.

**Empfehlung**

Nach R1-Resektion oder intraoperativem Tumoreinriss sollte postoperativ radiochemotherapiert werden, falls keine neoadjuvante Radio(chemo)therapie vorangegangen ist.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

**Hintergrund**

R1-Resektionen und intraoperativer Tumoreinriss sind mit einem hohen Lokalrezidivrisiko assoziiert und rechtfertigen die postoperative RCT. Eine ungeplante Subgruppenanalyse der holländischen TME-Studie hatte keine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivraten durch eine postoperative alleinige Radiotherapie bis 50,4 Gy gezeigt [614].

**Empfehlung**

Die adjuvante Therapie sollte 4–6 Wochen nach der Operation beginnen.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3a, starker Konsens.

**Empfehlung**

Die Strahlentherapie kann zeitgleich zum 1. und 2. Chemotherapiezyklus oder zum 3. und 4. Zyklus erfolgen.

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 2a, starker Konsens.

**Empfehlung**

Die Strahlentherapie soll mit einer 5-FU-Monochemotherapie kombiniert werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

**Hintergrund zu den letzten 3 Empfehlungen**

Nach dem „NCI-Schema“ beginnt die adjuvante Therapie 4–8 Wochen nach Operation mit der Applikation von 2 Chemotherapiekursen 5-FU in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KO/Tag als Bolusapplikation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1 bis 5 und 36 bis 40). Die Radiotherapie beginnt am Tag 63. Das pelvine Lymphabflussgebiet erhält bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy und 5-mal wöchentlicher Bestrahlung eine Gesamtdosis von 45 Gy, anschließend erfolgt eine kleinvolumige Dosisaufsättigung im Gebiet des größten Lokalrezidivrisikos bis 50,4 Gy. In der ersten und fünften Bestrahlungswoche erhalten die Patienten eine simultane 5-FU-Chemotherapie in gleicher Dosierung und Applikationsform wie bei den initialen zwei Kursen, jedoch nur über drei Tage. Nach Beendigung der Radiotherapie folgen zwei weitere Kurse Chemotherapie (Tag 134–138 und 169–173), allerdings mit einer reduzierten Dosis von 450 mg 5-FU/m<sup>2</sup> KO/Tag über 5 Tage [421].

Nach den von O'Connell et al. veröffentlichten Studienergebnissen kann während der gesamten Bestrahlung statt der 5-FU-Bolusgabe auch eine niedrig dosierte 5-FU-Dauerinfusion in einer Dosierung von 225 mg/m<sup>2</sup> KO/Tag verabreicht werden [615]. Die Intergroup-0144-Studie konnte allerdings die Überlegenheit von 5-FU-Dauerinfusionsprogrammen im Vergleich zu biochemisch (Folinsäure/Levamisol) modulierten 5-FU-Bolusgaben nicht bestätigen [616]. Die Modulation von 5-FU-Bolusgaben mit Leukovorin und/oder Levamisol erwies sich in einer vierarmigen amerikanischen Intergroup-Studie (0114) der alleinigen 5-FU-Bolusgabe als nicht überlegen [617].

Eine weitere mögliche Modifikation des NCI-Schemas betrifft den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Radiotherapie. Tumor- und strahlenbiologische Gründe sprechen für ein enges zeitliches Intervall zur Operation. Erste Analysen einer koreanischen Studie lieferten Hinweise, dass durch den früh-

zeitigen Beginn der Radiotherapie zeitgleich mit den ersten beiden postoperativen Chemotherapiekursen ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben erreicht werden kann [618]. Dies hat sich jedoch bei längerer Nachbeobachtungszeit dieser Studie nicht bestätigt [619]\*. Der postoperative Arm der deutschen Studie CAO/ARO/AIO-94 kann als Alternative zum NCI-Schema empfohlen werden (RCT-Beginn 4 Wochen nach Operation, 1000 mg/m<sup>2</sup>/Tag 5-FU als 120-h-Dauerinfusion in der 1. und 5. Bestrahlungswoche, 4 Kurse adjuvante Chemotherapie 5-FU-Bolus in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup>/Tag über 5 Tage, 3 Wochen Pause).

**Empfehlung**

Standard für die adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms ist die kombinierte Radiochemotherapie. Eine Indikation für eine alleinige (adjuvante) Chemo- oder Radiotherapie beim Rektumkarzinom besteht nicht. Eine Ausnahme stellt nur die Kontraindikation gegen eine der beiden Therapieformen dar.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1a, starker Konsens.

**Hintergrund**

Die alleinige postoperative Radiotherapie reduziert die Lokalrezidivrate, hat aber im Gegensatz zur Kombination aus Radio- und Chemotherapie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt [620]. Kontraindikationen für eine Radiotherapie stellt eine Vorbestrahlung im Becken wie z.B. im Rahmen der Behandlung eines Prostata- oder eines Zervixkarzinoms dar. Durch eine alleinige Chemotherapie wird das Rezidivrisiko zwar gesenkt, die Kombination mit einer Radiotherapie war der alleinigen Chemotherapie jedoch überlegen [421]. In einer kürzlich publizierten japanischen Phase-III-Studie konnte allerdings durch eine postoperative alleinige Chemotherapie mit Uracil-Tegafur nach TME und selektiver lateraler Lymphknotendissektion ein Überlebensvorteil für Patienten im UICC-Stadium III nachgewiesen werden [621].

**VI.2.3.2. Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Radiotherapie oder Radiochemotherapie****Empfehlung**

Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom postoperativen Tumorstadium (also auch bei kompletter Remission oder UICC-Stadium I und II) indiziert.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

**Hintergrund**

Grundlage dieser Empfehlung ist, dass die adjuvante Chemotherapie obligater Bestandteil der CAO/ARO/AIO-94-Studie sowie der FFCD-9203-Studie nach erfolgter präoperativer Radiochemotherapie war. Die EORTC (22921) randomisierte in einer vierarmigen Studie und einem „two-by-two factorial design“ zwischen einer postoperativen Chemotherapie und keiner postoperativen Chemotherapie nach präoperativer Radiotherapie oder Radiochemotherapie. Die postoperative Chemotherapie führte dabei zwar nicht zu einer statistisch signifikanten Überlebensverbesserung. Der Überlebensbenefit betrug jedoch 6% absolut für das progressionsfreie und 4% für das Gesamtüberleben und wurde mit einer vergleichsweise wenig toxischen Therapie erzielt [600]. Subgruppenanalysen zeigen, dass die adjuvante Chemotherapie insbesondere für diejenige Patientengruppe einen signifikanten Überlebensvorteil ergab, die nach präoperativer Therapie eine histopathologische



ypT0/1/2-Kategorie aufwiesen [600]. In den Studien zur präoperativen Kurzzeit-Radiotherapie mit 5×5 Gy wurde generell keine adjuvante Chemotherapie appliziert. Eine aktuelle holländische Phase-III-Studie randomisiert derzeit nach 5×5 Gy und Operation zwischen einer adjuvanten Chemotherapie mit Capecitabin und Beobachtung [607, 622].

### Empfehlung

Die adjuvante Chemotherapie sollte entweder als 5-FU-Monotherapie oder als Kombination aus 5-FU/Folinsäure durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

### Hintergrund

In der CAO/ARO/AIO-94-Studie wurden 4 Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit 5-FU in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> als i.v. Bolus über 5 Tage alle 4 Wochen verabreicht. In der EORTC-22921- und FFCD-9203-Studie erhielten die Patienten 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU in einer Dosierung von 350 mg/m<sup>2</sup>/Tag und Folinsäure in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag über jeweils 5 Tage alle 4 Wochen.

## VII. Themenkomplex VII: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation

Der folgende Teil der S3-Leitlinie enthält aktualisierte Empfehlungen zur Tumorthherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom, die vor allem die neuen Erkenntnisse aus Studien der letzten 4 Jahre widerspiegeln. Auf die primär resektablen Metastasen wird ebenso eingegangen wie auf die besondere Situation einer sekundären Resektabilität in einem primär palliativen Therapiekonzept. Der Verfügbarkeit neuer biologischer Substanzen wird in einer kommentierten Auflistung möglicher Kombinationen in Abhängigkeit von Therapieziel und individueller Patientensituation Rechnung getragen. Die Einteilung der Patienten in Subgruppen soll die Entscheidungsfindung erleichtern.

### Definition von Subgruppen nach klinischen Situationen/ Therapiezielen

1. Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen
2. Patienten mit einer Indikation für eine intensiviertere systemische Therapie
  1. Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, potenziell resektabel nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie und klinisch operable Patienten
  2. Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress
3. Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie
  1. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität

Starker Konsens.

### Hintergrund

Sowohl bei synchronen als auch bei metachronen Metastasen der Leber und/oder Lunge stellt deren vollständige operative Entfernung für einen Teil der Patienten eine Heilungschance

dar. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen bei Nachweis einer pulmonalen und/oder hepatischen Metastasierung beginnt daher mit der Beurteilung der Resektabilität (Zitat: NCCN 2007). Bei R0-resektablen Metastasen sollte primär die Operation angestrebt werden (s. VII.1.). Diejenigen Patienten, für die primär keine chirurgische Interventionsmöglichkeit besteht, sollten eine systemische Chemotherapie erhalten. Die Wahl des Chemotherapierregimes hängt dabei (entscheidend) vom Therapieziel ab. Die therapeutische Strategie bei Metastasierung und in der Palliativsituation sollte z.B. im Rahmen einer Tumorkonferenz interdisziplinär festgelegt werden. Die Patienten sind ihren individuellen Erfordernissen entsprechend ausführlich über die Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung miteinzubeziehen. Neben der Tumorthherapie, die im Folgenden dargestellt wird, sind die Sicherstellung einer adäquaten Schmerztherapie und Ernährung, eine bedarfsgerechte psychosoziale und psychoonkologische Versorgung sowie supportive Therapiemaßnahmen integrale Bestandteile des palliativen Therapiekonzepts (s. themenspezifische Leitlinien unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)) (verfügbare Quellen, Stand 08/07: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin/ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition ([[www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), Registernr. 073/006e und 073/005e] LL Tumorschmerz von DIVS und DKG angemeldet und in Entwicklung, Fertigstellung 2008 geplant). Bezüglich der Therapieziele in der Palliativsituation wird dabei die krankheits- und therapiebezogene Lebensqualität als sehr gut messbarer Parameter immer häufiger als ein sekundärer Endpunkt von Studien erhoben. Dem Wunsch der Patienten nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen (tumorspezifische, supportive, psychosoziale, psychoonkologische Therapieoptionen) und Hilfsangebote (z.B. Krebsberatungsstellen, Selbsthilfegruppen) ist nachzukommen. Auch komplementäre/unkonventionelle Behandlungsmethoden sollten offen mit den Patienten besprochen werden, auch um ungünstige Wechselwirkungen mit anderen Therapeutika zu vermeiden.

### VII.1. Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen

#### VII.1.1. Primär resektable Lungenmetastasen

##### Empfehlung

Resektable Lungenmetastasen sollen reseziert werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3a, starker Konsens.

##### Hintergrund

Die Indikation zur primären Resektion von Lungenmetastasen hängt von deren Anzahl und Lokalisation, dem Grad etwaiger vorhandener pulmonaler Vorschädigungen und dem zu erwartendem Residualvolumen nach Resektion ab. Voraussetzung ist, dass eine R0-Resektion grundsätzlich möglich erscheint. Die Resektionen sollen parenchymchonend sein, wobei eine ausreichende Radikalität gewährleistet sein sollte. Die Patienten sollten in spezialisierten Zentren mit entsprechend erfahrenen Operateuren vorgestellt werden [623]. In einem aktuell publizierten systematischen Review von Pfannschmidt et al. konnten in einer Mehrzahl der untersuchten Studien übereinstimmend nur die präoperativen CEA-Werte als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden, die Angaben zur prognostischen Relevanz der präoperativen Anzahl der Metastasen sind inkonsistent, zeigen aber einen Trend zu einem Überlebensvorteil bei singulärer Metastasierung (☛ Tab. VII.1.). Weitere mögliche Einflussfaktoren wie das krankheitsfreie Intervall oder das

**Tab. VII.1** 5-Jahres-Gesamtüberleben nach R0-Resektion pulmonaler Metastasen (exemplarisch nach Pfannschmidt et al. [627]).

Referenz	n	5-Jhr.-ÜL	mittlere Nachbeobachtung (Mo)	EBM-Grad
Lee 2007	59	50,3%	34,7	III
Pfannschmidt 2003	167	32,4%	58,6	III
Saito 2002	165	39,6%	56,5	III

**Tab. VII.2** Überleben nach Resektion kolorektaler Metastasen [625–632].

Referenz	n	operative Letalität	5-Jhr.-ÜL OP	5-Jhr.-ÜL keine OP	p =	EBM-Grad
Nordlinger 1996 <sup>1</sup>	1 568	2,3%	28%	–	–	III
Fong 1997 <sup>2</sup>	456	2,8%	38%	–	–	III
Scheele 2001 <sup>3</sup>	516	8,3%	38%	–	–	III
Kato 2003 <sup>4</sup>	763 (585 OP vs. 178 keine OP)	n. a.	39,2%	3,4%	< 0,001	III

<sup>1</sup> Adjuvante Therapie bei 35 % der Fälle.

<sup>2</sup> Adjuvante Therapie bei 128 Patienten.

<sup>3</sup> 43 Patienten mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen vor Metastasenresektion, 26 Patienten adjuvant behandelt.

<sup>4</sup> Adjuvante Therapie bei 54,5 % der Fälle ohne signifikanten Unterschied im Überleben (ÜL).

initiale Tumorstadium haben sich hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft nicht bestätigt [624–627].

### VII.1.2. Primär resektable Lebermetastasen

Definition: Resektable Lebermetastasen liegen vor, wenn

- ▶ eine nicht resektable extrahepatische Tumormanifestation ausgeschlossen ist,
- ▶ weniger als 70% des Parenchyms befallen sind,
- ▶ weniger als 3 Lebervenen und weniger als 7 Segmente betroffen sind,
- ▶ keine Leberinsuffizienz oder Child-B- oder -C-Zirrhose vorhanden ist,
- ▶ keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen, [628].

#### Empfehlung

Auf die Leber beschränkte R0-resektable Metastasen sollen reseziert werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

#### Hintergrund

Das 5-Jahres-Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen liegt zwischen 25 und 40% [629–632].

#### Empfehlung

Die Resektabilität von Metastasen soll durch einen in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen beurteilt werden.

Starker Konsens.

#### Hintergrund

Die Prognose kann präoperativ anhand einfach zu erfassender klinischer Kriterien nach dem sog. FONG-Score abgeschätzt werden (☉ **Tab. VII.3.**). Dieser präoperative Prognosescore aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York wurde anhand einer großen Patientenzahl errechnet und ist international anerkannt.

Prognostisch ungünstige Kriterien [633]:

- ▶ nodal positiver Primärtumor
- ▶ Krankheitsfreies Intervall < 12 Monate
- ▶ Metastasengröße > 5 cm

- ▶ Anzahl der Metastasen > 1

- ▶ CEA präoperativ > 200 ng/dl

Patienten, bei denen ein Score von bis zu maximal 2 Punkten vorliegt, haben eine gute Chance auf ein Langzeitüberleben nach primärer Leberresektion.

#### VII.1.2.1. Präoperative Bildgebung Empfehlung

Bei Patienten mit Lebermetastasen und einem Fong-Score > 2 sollte präoperativ ein FDG-PET-CT durchgeführt werden, da dies in etwa 25% der Patienten, bedingt durch den Nachweis weiterer Metastasen, eine Änderung der therapeutischen Strategie zur Folge hat. Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

#### Hintergrund

Ziel der präoperativen Diagnostik vor Leberteilresektion ist es nicht nur, Anzahl und anatomische Lage der Lebermetastasen aufzuzeigen, sondern auch das Vorhandensein extrahepatischer Manifestationen mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen. Das FDG-PET ist hierfür das am besten geeignete bildgebende Verfahren. Die wichtige Rolle des FDG-PET in der therapeutischen Entscheidungsfindung ist durch einige Studien aus den vergangenen Jahren belegt. Eine prospektive Arbeit von Joyce et al. konnte zeigen, dass es bei 17 von 71 Patienten mit potenziell resektablen hepatischen Metastasen (24%) nach Durchführung eines PET(-CT) aufgrund zusätzlich identifizierter extrahepatischer und/oder nicht resektabler Läsionen zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens kam [634]. In einer ebenfalls prospektiv angelegten Studie wurden die Daten

**Tab. VII.3** Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen (nach Fong et al. Annals of Surgery, 1999) [633]).

Score	5-Jahres-Überleben
0	57%
1	57%
2	47%
3	16%
4	8%
5	0%

eines präoperativen CT durch ein PET-CT reevaluiert. Dies hatte in 21% der Fälle eine Änderung der Behandlungsplanung zur Folge [635]. Amthauer et al. fanden im Vergleich der konventionellen Bildgebung mit dem FDG-PET 48 diskrepante Befunde (46 davon wirklich positiv), die in 37% der Patienten ein modifiziertes Vorgehen nach sich zogen [636]. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass gerade Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil (FONG-Score 3–5) von einer präoperativen PET-Untersuchung profitieren, während dies für Patienten mit günstiger Risikokonstellation nicht der Fall war [637]\*. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit des PET-CT scheint nach Meinung von Experten alternativ eine präoperative MRT-Untersuchung möglich.

### VII.1.2.2. Perioperative Therapie primär resektabler Lebermetastasen

#### VII.1.2.2.1. Neoadjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen

##### Empfehlung

Eine neoadjuvante systemische Therapie resektabler Lebermetastasen kann in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden. Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

##### Hintergrund

Eine neoadjuvante Therapie soll die Ergebnisse einer kurativ intendierten chirurgischen Intervention verbessern und ist damit an die realistische Option einer nachfolgenden R0-Resektion geknüpft. Zum Vergleich einer neoadjuvanten (präoperativen) oder kombinierten (perioperativen) vs. einer adjuvanten (postoperativen) Strategie hinsichtlich der Zielgröße R0-Resektabilität und Langzeitüberleben bei primär resektablen Lebermetastasen liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor. In einer aktuell publizierten, prospektiv randomisierten Phase-III-Studie der EORTC wurde der Stellenwert einer perioperativen Therapie bei primär als R0-resektabel eingestuften Lebermetastasen untersucht. Die Intention-to-treat-Analyse wies bezüglich des progressionsfreien Überlebens keinen signifikanten Vorteil für eine perioperative Therapie mit FOLFOX4 im Vergleich zu einer alleinigen Operation auf. Der Unterschied im progressionsfreien 3-Jahres-Überleben lag bei 7,3% (28,1 bis 35,4%) und verfehlte knapp das Signifikanzniveau (HR: 0,79; [0, 62–1, 02];  $p=0,058$ ) (► **Tab. VII.4.**). Die „Per-Protocol“-Analyse, die nur die tatsächlich rese-

zierten Patienten berücksichtigt, zeigt, dass eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch eine perioperative Therapie erreicht werden kann (3-Jhr. PFS: 33,2 vs. 42,4% HR: 0,73; [0, 55–0, 97];  $p=0,025$ ). Dem möglichen Nutzen einer perioperativen Therapie ist die signifikant erhöhte perioperative Morbidität im Chemotherapiearm gegenüberzustellen (25 vs. 16% bei alleiniger Operation,  $p=0,04$ ), die Gesamtmortalität war nicht unterschiedlich [638]. Neben dem Risiko für eine erhöhte perioperative Morbidität ist bei der Entscheidung für einen neoadjuvanten Ansatz zu bedenken, dass eine vorangegangene perioperative Chemotherapie die Therapieoptionen im Rezidiv reduziert, dass ein gewisses Risiko besteht, das optimale Zeitfenster für eine Resektion zu verpassen und dass sämtliche Kombinationsprotokolle eine nicht unerhebliche Schädigung des gesunden Lebergewebes verursachen (siehe Abschnitt VII.2.1.2.2.). Als potenzieller Vorteil wird die Möglichkeit einer frühen Behandlung von Mikrometastasen und der Evaluierung des Ansprechens auf eine Chemotherapie, die hinsichtlich der Einschätzung der Prognose und der postoperativen Planung hilfreich sein kann, diskutiert [639]. In den Leitlinien des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird deshalb empfohlen, bei synchronen, resektablen Metastasen eine neoadjuvante Therapie (plus adjuvante Therapie postoperativ) als Option neben dem rein adjuvanten Ansatz zu erwägen. Bei metachroner Metastasierung wird primär die Operation empfohlen, wenn der Patient/die Patientin innerhalb der letzten 12 Monate bereits eine Chemotherapie erhalten hat (National Comprehensive Cancer Network. Clinical Guidelines in Oncology: Colon Cancer V.2.2007. Verfügbar: www.nccn.org Zugriff am 4.6.2007).

Bei Abwägung der potenziellen Risiken der neoadjuvanten Therapie erscheinen die einschränkende Empfehlung und das Anstreben der zeitnahen Resektion gerechtfertigt.

Das Konzept der perioperativen Chemotherapie primär resektabler Lebermetastasen wird in derzeit laufenden Studien mit Chemotherapieregimen unterschiedlicher Intensität weiter untersucht.

#### VII.1.2.2.2. Adjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen

##### Empfehlung

Nach R0-Resektion synchroner oder metachroner Lebermetastasen kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden. Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2, starker Konsens.

**Tab. VII.4** Prospektive Studien zur neoadjuvanten Therapie bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen.

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechrate (ORR)	Resektionsrate (R0)	Langzeitüberleben	EBM-Grad
Lorenz 2003 [640] <sup>5</sup>	42	FOLFOX	47,7%	80,9%	–	IIb – III
Wein 2003 [641] <sup>6</sup>	20	5FU/FS/OX	100%	80%	2-Jhr.-tumorbezogenes ÜL 80%	IV
Gruenberger 2008 [642]	56	XELOX + Bevacizumab	73%	93%	–	IIb
Nordlinger 2008 [638] <sup>7</sup>	364	FOLFOX 4 prä- und postop. vs. alleinige OP	43%	83,0% vs. 84%	3-Jhr. PFS 35,4% vs. 28,1% HR: 0,79 (0,62 – 1,02); $p=0,058$	Ib

<sup>5</sup> Phase-I/II-Studie, Zielsetzung definitionsgemäß nicht Wirksamkeitsbelegt. Fast ausschließlich Pat. mit synchronen Metastasen. Vergleich mit Standard fraglich, retrospektive Fallzahllegitimation. Pilotphase nicht randomisiert (n=6 vs. 6), dann randomisiert (n=16 vs. 14).

<sup>6</sup> Zeitpunkt der Analyse 12 Monate nach Abschluss der Rekrutierung, 2 primäre Endpunkte; 2 Jhr. tumorbezogenes ÜL und Ansprechrate. Der erste Endpunkt ist nur von 10 Pat. erreicht, davon 6 am Leben; Phase-II-Studie, Generalisierbarkeit fraglich (monozentrisch, sehr hohe Ansprechrate) medianer Follow-up zum Auswertungszeitpunkt 23 Monate (12–38).

<sup>7</sup> Keine Angabe zum R-Status nach Resektion. 151 vs. 152 Patienten potenziell kurativ reseziert.

## Hintergrund

Trotz R0-Resektion von Lebermetastasen bleiben nur ca. 30% der Patienten langfristig rezidivfrei. Die Rationale für eine systemische adjuvante Therapie nach Metastasenresektion basiert auf indirekter Evidenz, abgeleitet von Studien, die eine Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei KRK im Stadium III belegen. Die Datenlage zur systemischen adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion ist dagegen limitiert, es liegen keine placebokontrollierten/verblindeten Studien vor (auch nicht zur neoadjuvanten Fragestellung). In zwei randomisierten Studien und der nachfolgenden gepoolten Analyse der erhobenen Daten wurde die Wirksamkeit einer 5-FU-Monotherapie geprüft [643\*, 644\*, 645] (► **Tab. VII.5.**). Beide Studien erreichten keine ausreichende Rekrutierung, um einen signifikanten Effekt der Chemotherapie auf das Überleben zu belegen und wurden vorzeitig abgebrochen. Die Interimsanalyse der Studienergebnisse zeigt einen Trend zur Verbesserung des progressionsfreien Intervalls in der einen Arbeit und eine grenzwertig signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der zweiten Studie. Das Gesamtüberleben wird durch eine adjuvante Therapie nicht beeinflusst. Hierzu ist anzumerken, dass in beiden Studien ein nur wenig effektives Chemotherapieregime (5-FU-Bolusapplikation) eingesetzt wurde. Eine aktuelle Studie, die ein effektiveres Protokoll mit alleiniger Operation verglichen hat, wurde wegen mangelhafter Rekrutierung vorzeitig abgebrochen (ADHOC-Studie). Nach dem mittlerweile vor allem in den USA weit verbreiteten Einsatz der adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion wird die Frage, ob eine systemische Chemotherapie einen Vorteil gegenüber einer alleinigen Operation für die Patienten brächte, wahrscheinlich nicht mehr abschließend geklärt werden können. Hinweise, die die Entscheidung für eine systemische adjuvante Therapie stützen, ergeben sich aus der im vorherigen Kapitel zitierten EORTC-Studie und aus einer retrospektiven Analyse von Registerdaten zweier Referenzzentren (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center und Royal Infirmary of Edinburgh). Über einen Zeitraum von 8 Jahren (1991 – 1998) wurden dort alle Patienten, die eine Leberresektion aufgrund kolorektaler Karzinommetastasen erhielten, erfasst (n = 792) und ein Vorteil für eine 5-FU-basierte, adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation hinsichtlich des Ge-

samtüberlebens festgestellt (n = 274 vs. 518; medianes ÜL 47 vs. 36 Monate, 5-Jahres-ÜLR 37 vs. 31 % p = 0,007) [646]. In den Leitlinien des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network und in nationalen Leitlinien aus Australien wird vor diesem Hintergrund mit Hinweis auf bzw. Einschränkung durch die limitierte Datenlage eine adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion empfohlen (National Comprehensive Cancer Network. Clinical Guidelines in Oncology: Colon Cancer V2.2007. Verfügbar: www.nccn.org Zugriff am 4.6.2007; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee. Guidelines for the Prevention, Early Detection and Management of Colorectal Cancer. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005. Verfügbar unter www.cancer.org.au Zugriff am 4.6.2007).

## Klinische Gruppen II und III – Indikation für eine systemische Chemotherapie – Allgemeine Empfehlungen

### Empfehlung

*Eine medikamentöse Tumorthherapie ist grundsätzlich indiziert, da ein Überlebensvorteil nachgewiesen ist.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1a, starker Konsens.

### Hintergrund

Anfang der 90er-Jahre konnte in zwei prospektiv randomisierten Studien mit insgesamt 223 Patienten ein Überlebensvorteil einer systemischen Chemotherapie gegenüber best supportive care (BSC) nachgewiesen werden. So zeigte ein prospektiv randomisierter Vergleich von best supportive care mit einer Chemotherapie mit Bolus 5-FU/FS und Cisplatin bei 40 Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 5 Monaten gegenüber 11 Monaten bei Erhalt einer Chemotherapie (p = 0,006) [648]. In den Arbeiten der NGTACG lag das mediane Gesamtüberleben bei 14 versus 9 Monaten in der Kontrollgruppe (log rank p = 0,13) [649].

### Empfehlung

*Besteht die Indikation zu einer medikamentösen Tumorthherapie, so soll diese zum Zeitpunkt des Nachweises der Metastasen unabhängig von metastasenbezogenen Symptomen eingeleitet werden.*

**Tab. VII.5** Prospektive Studien zur adjuvanten Therapie nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen [643 – 647].

Referenz	n	Therapieregime	Überleben	medianer Verlauf	EBM-Grad
Portier 2006	173	5-FU/FS vs. Beobachtung	DFS: 33,5 vs. 26,7 % (p = 0,028) OS: 51 vs. 41 % (p = 0,13)	87 mo	IIa
Langer 2002 <sup>8</sup>	129	5-FU/FS vs. Beobachtung	DFS: 39 vs. 20 Mo (p = 0,35) OS: 53 vs. 43 Mo (p = 0,39)	n. a.	–
Mitry 2006 <sup>8,9</sup>	302	5-FU/FS vs. Beobachtung	PFS 2,2 vs. 1,55 Jahre (p = 0,059) OS 5,09 vs. 3,91 Jahre (p = 0,125)	n. a.	–
Figueras 2001 [647]	235	vor allem 5-FU/FS	DFS: 34 Mo 5-Jhr.-OS 36 %	20 mo	III
Parks 2007 <sup>10</sup>	792	5-FU basiert vs. Beobachtung	verbessertes ÜL mit adjuvanter CTX (p = 0,007, log rank)	1991 – 1998	IIIb

<sup>8</sup> Nur als Abstract vorliegend; entsprechend eingeschränkte Beurteilbarkeit.

<sup>9</sup> Die Zusammenfassung in Mitry et al. ist eine gepoolte Analyse der Arbeiten von Langer und Portier.

<sup>10</sup> Eingeschränkte Aussagekraft von Registerdaten.



Bei der Indikationsstellung sind mögliche Kontraindikationen zu berücksichtigen. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar.  
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1a, starker Konsens.

### Hintergrund

Grundsätzlich ist auch in einer primär nicht kurativen Situation zu prüfen, ob sich nach einer medikamentösen Vorbehandlung ein kurativer Ansatz ergeben kann. Bei Metastasierung ist eine Chemotherapie daher unabhängig vom Vorliegen metastasenbezogener Symptome indiziert. Die Wahl der Chemotherapie ist abhängig von der therapeutischen Zielsetzung, d.h. davon, ob eine sekundäre Resektabilität angestrebt oder eine rein palliative/symptomorientierte Behandlung intendiert ist. Bei Patienten mit marginal resektablen Metastasen soll die Therapie maximal remissionsinduzierend sein (effektivste verfügbare Kombinationstherapie), Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress sollte ebenfalls eine möglichst effektive Therapie angeboten werden (s. Gruppe 2). Patienten ohne tumorbedingte Symptome oder Organkomplikationen und/oder mit schwerer Komorbidität (s. Gruppe 3) können auch mit einer weniger intensiven Therapie behandelt werden. Monotherapien, z.B. mit einem Fluoropyrimidin, sind hier zu Beginn möglich. Primäres Therapieziel ist eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei bestmöglicher Lebensqualität.

Die meisten Patienten sind bei Erstdiagnose älter als 65 Jahre. Trotzdem wurden bis vor wenigen Jahren nur wenige Patienten über 70 Jahre in randomisierten Studien untersucht. Einige Arbeiten der letzten Jahre haben sich mit der Frage einer Tumorthherapie bei älteren Patienten mit KRK auseinandergesetzt. So konnte für das FOLFOX-Regime gezeigt werden, dass ältere Studienpatienten in gleicher Weise wie jüngere Patienten bezüglich Remissionsrate und progressionsfreiem sowie Gesamtüberleben von einer intensivierten Therapie profitieren, wenngleich vor allem die Hämatotoxizität etwas erhöht ist (Grad 3 Neutropenie 43 vs. 49%  $p=0,04$ , Thrombopenie 2 vs. 5%,  $p=0,04$ ) [531]. Mattioli zeigte für ein bifraktioniertes FOLFOX-Protokoll eine hohe Wirksamkeit bei einer Patientengruppe mit einem Altersmittel von 75 Jahren [650]. Feliu untersuchte in einer Phase-II-Studie die Verträglichkeit von CAPOX bzw. Capecitabin mono in der Erstlinientherapie bei Patienten, die älter als 70 Jahre waren [651]. Eine spanische Arbeitsgruppe behandelte eine Auswahl älterer Patienten über 72 Jahre mit FOLFIRI [652], eine exploratorische Subgruppenanalyse der BICC-C-Studie an Patienten, die älter als 65 Jahre alt waren, ergab keinen Unterschied in Wirksamkeit und Toxizität eines irinotecanhaltigen Protokolls im Vergleich mit jüngeren Patienten [653]\*. Eine in diesem Jahr publizierte Analyse randomisierter Studien konnte eine Verbesserung der Ansprechraten bei einer irinotecanbasierten Chemotherapie sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten (> 70 Jahre) zeigen (46,6 vs. 29,0%,  $p<0,0001$ ; und 50,5 vs. 30,3%,  $p<0,0001$ ). Das Gleiche galt für das PFS (HR 0,77; 95% CI 0,70–0,85;  $p<0,0001$  für jüngere Patienten resp. HR 0,75; 95% CI 0,61–0,90;  $p=0,0026$  für Patienten > 70 Jahre) und mit Einschränkung für das Gesamtüberleben, wo bei den älteren Patienten ein Trend zur Verbesserung beobachtet werden konnte (HR 0,83; 95% CI 0,75–0,92;  $p=0,0003$  und HR 0,87; 95% CI 0,72–1,05;  $p=0,15$  für Patienten > 70 Jahre) [654]. Bei Patienten über 80 Jahren ist die Datenlage weiterhin spärlich. Auch ältere Patienten sollten somit bei entsprechender Indikation eine Chemotherapie erhalten. Bei der Indikationsstellung und Auswahl der geeigneten Therapie gilt es die Veränderung von Organfunktio-

nen im Alter, eventuell vorliegende Komorbiditäten sowie altersbedingte Einschränkungen des funktionellen Status zu berücksichtigen.

Zur tumorspezifischen Palliativbehandlung bei inoperabler Metastasierung stehen neben der Chemotherapie chirurgische, interventionelle (endoskopische, radiologische) und strahlentherapeutische Maßnahmen zur Verfügung, auf deren Einsatzmöglichkeiten in den entsprechenden Kapiteln näher eingegangen wird.

### Empfehlung

Bei Indikation zur systemischen Therapie (z.B. inoperable Leber-/Lungenfiliae) kann der Primärtumor belassen werden. Ausnahmen können ein symptomatisch stenosierendes Tumorwachstum und/oder eine Hb-relevante Blutung sein.

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

### Empfehlung

Grundsätzlich sollen die Patienten im Laufe ihrer Therapie Zugang zu allen verfügbaren Medikamenten haben.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 5 [655].

## VII.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierte systemische Therapie

### VII.2.1. Patienten mit potenziell resektablen Metastasen

Definition: Zu dieser nach klinischen Kriterien definierten Patientengruppe gehören Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, die, zunächst als irresektabel bzw. marginal resektabel eingestuft, nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie resektabel werden.

#### VII.2.1.1. Vorgehen bei isolierten primär irresektablen Lungenmetastasen

##### Empfehlung

Bei primärer Irresektabilität soll eine systemische Chemotherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

#### VII.2.1.2. Vorgehen bei isolierten primär irresektablen Lebermetastasen

##### VII.2.1.2.1. Systemische neoadjuvante Therapie

##### Empfehlung

Bei primär irresektablen Lebermetastasen soll eine systemische Therapie begonnen werden. Wichtig ist die regelmäßige Evaluation einer möglichen sekundären Resektabilität nach Remissionsinduktion. Ist das Therapieziel die Remissionsinduktion mit sekundärer Metastasenresektion, dann soll primär die effektivste jeweils verfügbare systemische Kombinationstherapie angewandt werden (intensivierte Therapie).

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

### Hintergrund

Ca. 35% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom weisen bei Diagnosestellung Metastasen auf. 15–20% der synchronen und metachronen Metastasen können in kurativer Intention reseziert werden. In den meisten Fällen werden die Metastasen jedoch aus verschiedenen Gründen als primär irresektabel eingestuft. Die Möglichkeit, mit einer systemischen Chemotherapie ein Downsizing primär irresektabler Lebermetastasen und so eine sekundäre Resektabilität und potenzielle Heilung zu erreichen, wurde in mehreren Arbeiten als primärer/sekundärer Endpunkt und im Rahmen exploratorischer Subgruppenanaly-



sen von Studien mit primär palliativer Intention untersucht (● **Tab. VII.6.**).

Eine retrospektive Analyse von Giacchetti und Bismuth zeigte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 50% nach neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender Resektion, vergleichbar den Langzeitergebnissen nach primärer Resektion von Lebermetastasen bei Patienten mit einem FONG-Score < 3 [656]. Für manche Chemotherapieregime sind besonders gute Ansprech- und Resektionsraten beschrieben. So konnte Falcone in seiner 2007 publizierten Arbeit im Vergleich von FOLFIRI mit FOLFOXIRI eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten (34 vs. 60%,  $p < 0,001$ ) und der R0-Resektionsrate erreichen (6 vs. 15%,  $p = 0,033$ ). Dieser Vorteil wurde bei den Patienten mit isolierten Lebermetastasen noch deutlicher (12 vs. 36%,  $p = 0,017$ ) [657].

Mit der Kombination aus FOLFIRI und dem EGFR-Antikörper Cetuximab wurde in einem Phase-III-Design eine ORR von 46,9% (vs. 38,7% für FOLFIRI alleine) erreicht. Der Anteil an R0-Resektionen als sekundärer Endpunkt war im experimentellen Arm erhöht (4,3 vs. 1,5%) [658]\*. Den größten Benefit erreichten Patienten mit einem Wildtyp-k-ras-exprimierendem Tumor. In dieser retrospektiven Analyse wurde bei Cetuximab behandelten Patienten mit Wildtyp-k-ras-exprimierendem Tumor ein statistisch signifikanter Unterschied für das PFS gesehen ( $p = 0,0167$ ; HR: 0,68 [95% CI: 0,051–0,934]), aber auch die Ansprechraten waren deutlich verbessert (59,3% [Cetuximab + FOLFIRI] vs. 43,2% [FOLFIRI],  $p = 0,0025$ ) [659]\*. Bei Patienten mit isolierten Lebermetastasen gibt es eine signifikante Korrelation von Remissionsrate und Resektionsrate ( $r = 0,96$ ,  $p = 0,002$ ). So korrelierte in großen Studien mit primär palliativer Intention und einem unselektionierten Patientenkollektiv die Ansprechrate ebenfalls mit der Resektionsrate ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ). Bei der Interpretation der Studiendaten gilt es, die Patientenselektion und die zwischen den einzelnen Studien häufig nicht einheitliche Definition von Resektabilität zu beachten [660].

### VII.2.1.2.2. Chemotherapiefolgen auf das gesunde Lebergewebe und Metastasenlokalisierung

#### Empfehlung

Die Hepatotoxizität o. a. Protokolle z. B. „Blue Liver“/Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis (CASH) sollte dabei in die differenzialtherapeutische Entscheidung und OP-Planung miteinbezogen werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

#### Hintergrund

Mehrere Arbeitsgruppen haben sich in den vergangenen Jahren mit der Frage befasst, inwieweit eine präoperative Chemotherapie das Risiko von Komplikationen bei einer Leberteilesektion beeinflusst. Aloia und Mitarbeiter untersuchten eine Kohorte von 303 Patienten, bei denen eine Leberteilesektion aufgrund kolorektaler Lebermetastasen durchgeführt worden war. 92 Patienten wurden zufällig ausgewählt, 75 hatten eine präoperative Chemotherapie erhalten, 17 Patienten nicht. Diejenigen, bei denen eine präoperative Chemotherapie durchgeführt worden war, benötigten signifikant häufiger intraoperative Transfusionen. Die prädominierenden histopathologischen Veränderungen des gesunden Lebergewebes waren vaskuläre Läsionen im Sinne eines sinusoidalen Obstruktionsyndroms (SOS) und korrelierten – bei schwerer Ausprägung – positiv mit dem Bedarf an intraoperativen Transfusionen. Die postoperative Morbidität war abhängig von der Dauer der präoperativen Chemotherapie [663]. In einer weiteren retrospektiven Arbeit erhielten 61% der untersuchten Patienten eine präoperative Chemotherapie. Eine Therapie mit Oxaliplatin ging häufiger mit einer sinusoidalen Obstruktion im nicht befallenen Lebergewebe ohne nennenswerte Mortalität einher (1,6%). Eine irinotecanhaltige Therapie war dagegen eher mit einer Steatohepatitis assoziiert. Patienten mit Steatohepatitis wiesen eine höhere 90-Tages-Mortalität als solche ohne Steatohepatitis auf (14,7 vs. 1,6%) [664].

**Tab. VII.6** Ansprechraten und Überleben von Patienten nach Erreichen einer sekundären Resektabilität (ergänzt nach [660]).

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechrate (%)	R0-Resektionsrate (%)	Langzeitüberleben der res. Pat.	EBM-Grad
Falcone 2007 <sup>11</sup> [657]	244	FOLFIRI vs. FOLFOXIRI	34 vs. 60 ( $p < 0,0001$ )	6 vs. 15 ( $p = 0,033$ )	–	Ib
Van Cutsem 2007 (CRYSTAL) <sup>12</sup>	1 198	FOLFIRI vs. FOLFIRI + Cetuximab	38,7 vs. 46,9 ( $p = 0,0038$ )	1,5 vs. 4,3 ( $p = 0,0034$ )	–	Ib
Adam 2001 <sup>13</sup>	701	Oxa + FU/FS (chron)	pCR: 6,3	13,5	5-Jhr.-ÜL: 35%	IIb
Giacchetti 2006 <sup>14</sup>	564	FOLFOX2 vs. LOHP 5FU FS chron.	44 vs. 42	R0: 12,4 vs. 13,1 pCR: 1,1 vs. 2,8	–	IV
Tournigand 2006 <sup>14</sup>	620	FOLFOX 4 vs. FOLFOX 7 + Erhaltung	58,5 vs. 59,2 n. s.	11,3 vs. 9,4	38,9 vs. 43 Mo ( $p = 0,93$ )	IV
Souglakos 2006 <sup>14</sup> [661]	283	FOLFOXIRI vs. FOLFIRI	43 vs. 33,6 ( $p = 0,168$ )	8,8 vs. 3,4	–	IV
Saltz 2008 <sup>14</sup> [662]	1 401	XELOX/FOLFOX 4 + Beva vs. XELOX/FOLFOX 4 + Placebo	38 vs. 38 ( $p = 0,99$ )	n. a.	21,3 vs. 19,9 Mo ( $p = 0,077$ )	IV

<sup>11</sup> Resektionsrate sekundärer Endpunkt, FOLFOXIRI als kontinuierliche Infusion, höhere Dosen der Chemotherapie im FOLFOXIRI-Arm als bei Souglakos et al.

<sup>12</sup> Resektionsrate sekundärer Endpunkt, Benefit nur bei Behandlung von Patienten mit k-ras-Wildtyp-Tumoren (siehe Zulassung Cetuximab).

<sup>13</sup> Prospektive Beobachtungsstudie, Resektionsrate primärer Endpunkt, potenziell kurativ operierte Patienten, R0-Status nicht berichtet.

<sup>14</sup> Resektionsraten als Ergebnis exploratorischer Subgruppenanalysen.

**Empfehlung**

Intraoperativ sollte eine Exploration der Leber anhand der Metastasenlokalisation in der Ausgangs-Bildgebung erfolgen. Es sollte eine chirurgische Therapie aller Ausgangsläsionen angestrebt werden.

Empfehlungsgrad: B; Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

**Hintergrund**

Eine aktuelle Arbeit von Benoist et al. zeigte, dass trotz einer radiologisch in der CT konstatierten kompletten Remission in 83% der Fälle entweder makroskopisch oder mikroskopisch noch residuales Tumorgewebe nachweisbar war oder innerhalb eines Jahres in situ ein Rezidiv auftrat. Eingeschlossen wurden 38 Patienten mit insgesamt 66 Lebermetastasen. Daher sollte die Metastasenresektion zum frühestmöglichen Zeitpunkt einer möglichen R0-Resektion erfolgen und sich an den primären Grenzen der vor Therapie vorhandenen Läsionen orientieren [665].

**VII.2.1.2.3. Lokoregionäre Therapieverfahren****Empfehlung**

Der Nutzen einer lokalen Behandlung (z.B. Lasertherapie, Radiofrequenzablation und stereotaktische Radiotherapie) bezogen auf das Überleben ist nicht erwiesen.

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 4; Konsens.

**Empfehlung**

Für den Einsatz von SIRT (selective internal radiation therapy) und HAI (hepatic arterial infusion) besteht außerhalb von Studien keine Indikation.

Konsens.

**Hintergrund**

Zur lokalen Tumorkontrolle bei funktionell inoperablen Metastasen gibt es eine Reihe von Verfahren wie Lasertherapie und Radiofrequenzablation, deren Wirksamkeit und Anwendbarkeit überwiegend in Fallserien und kleineren Kohortenstudien untersucht wurden. Der Stellenwert dieser lokalablativen Verfahren im gesamten onkologischen Behandlungskonzept ist unklar [666, 667], weshalb bei Patienten mit inoperablen Metastasen primär eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden sollte. Da regionale Chemotherapieformen (z.B. HAI, SIRT) der systemischen Chemotherapie nicht überlegen sind, sollten sie nicht außerhalb von Studien eingesetzt werden [668]. Daten einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie an 74 Patienten zeigte eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten (jeweils gemessen als Metastasenanzahl [44 vs. 17,6%,  $p=0,01$ ], Metastasengröße [50 vs. 24%,  $p=0,03$ ] und CEA [72 vs. 47%,  $p=0,004$ ]) und des progressionsfreien Überlebens (Metastasenanzahl [9,7 vs. 15,9 Monate,  $p=0,001$ ], Metastasengröße [7,6 vs. 12,0 Monate,  $p=0,04$ ] oder CEA [5,7 vs. 6,7 Monate,  $p=0,06$ ]) für eine Kombination aus HAI und SIRT im Vergleich zur alleinigen HAI. Das Gesamtüberleben war nicht signifikant verlängert [669]. Dennoch gilt die Anwendung der selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie weiterhin als ein experimentelles Vorgehen, welches nur infrage kommen sollte, wenn alle anderen Optionen ausgeschöpft sind [670–672].

**VII.2.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensiviertere palliative Therapie**

Das Vorgehen in dieser Patientengruppe entspricht im Wesentlichen dem in Abschnitt VII.2.1. beschriebenen.

**Empfehlung**

Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress sollten unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten eine möglichst effektive Kombinationstherapie erhalten (intensivierte Therapie).

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

**VII.3. Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie**

Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität.

Primäres Therapieziel in dieser Patientengruppe ist weniger die Remissionsinduktion als eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei geringer Toxizität und guter Lebensqualität.

**Empfehlung**

Bei Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität kann eine Monotherapie als Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

**Hintergrund**

Mehrere Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage nach einer optimalen Sequenz der verschiedenen Chemotherapieprotokolle in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Die CAIRO-Studie untersuchte die Frage, ob eine sequenzielle Monotherapie, einer initialen Kombinationstherapie bezüglich des Gesamtüberlebens gleichwertig ist. 820 Patienten wurden in einen der beiden Therapiearme randomisiert und entweder mit der sequenziellen Monotherapie (bestehend aus Capecitabin → Irinotecan → CAPOX) oder mit der Kombinationstherapie behandelt (CAPIRI → CAPOX). Hierbei bestand, bei vergleichbarer Toxizität, kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (16,3 vs. 17,4 Monate,  $p=0,3281$ ) [673]. Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch im Hinblick auf Studiendesign und Patientenselektion zurückhaltend zu betrachten und nicht uneingeschränkt übertragbar [674].

Der FOCUS Trial, die mit insgesamt 2135 Patienten größte Einzelstudie beim kolorektalen Karzinom, wies nach, dass eine Kombinationstherapie als Erst- und/oder Zweitlinientherapie einer Sequenz von Monotherapien (Arm A) überlegen ist. Der Beginn mit einer 5-FU-Monotherapie gefolgt von 5-FU in Kombination mit entweder Oxaliplatin oder Irinotecan (Arm B) resultierte in einem Gesamtüberleben von 15,2 und 15,0 vs. 13,9 Monate in Arm A ( $p=0,24$ ), bei einer Kombinationstherapie als Erst- und Zweitlinientherapie (Arm C) erreichte der Vorteil im Gesamtüberleben insgesamt statistische Signifikanz. (FOLFOX 15,4 Monate, FOLFIRI 16,7 Monate vs. 13,9 Monate,  $p=0,02$ ) [675]. Ein weiteres Argument gegen den generellen Einsatz einer Monotherapie als Erstlinientherapie liefert eine aktuell publizierte retrospektive Subgruppenanalyse der N9741-Studie. Dort wird das Erreichen einer kompletten Remission mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert. Die Rate an kompletten Remissionen nach 5-FU-Monotherapie liegt nur bei ca. 1%, wohingegen nach FOLFOX4 komplette Remissionsraten von 6,2% beschrieben werden [676]. Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine möglichst aktive Therapie als Erstlinientherapie gegeben werden sollte, eine 5-FU-Monotherapie mit

nachfolgender Kombinationstherapie aber in bestimmten Fällen (z.B. Gruppe 3) eine vertretbare Alternative darstellt und mit den Patienten besprochen werden sollte. Eine sequenzielle Monotherapie (z.B. 5-FU-Monotherapie gefolgt von Irinotecan-Monotherapie) kann auf Grundlage dieser Daten nicht empfohlen werden. Die Therapiesequenz 5-FU-Bolus gefolgt von 5-FU-Infusionsprotokollen, ohne Erweiterung durch eine zweite oder evtl. dritte Substanz, ist obsolet. Wichtig scheint, dass Patienten im Lauf ihrer Therapie Zugang zu allen aktiven Substanzen haben [655]. Der Stellenwert biologischer Substanzen innerhalb des jeweiligen onkologischen Gesamtkonzepts wird in den entsprechenden Abschnitten besprochen.

## VII.4. Therapieprotokolle

### VII.4.1. Chemotherapieprotokolle in der Erstlinientherapie

Die Optionen für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms sind durch die Einführung neuer Chemotherapeutika wie Irinotecan und Oxaliplatin, der oralen 5-FU-Drugs und später der biologischen Substanzen deutlich verbessert worden. Als Therapieoptionen stehen für die Erstlinientherapie Monotherapien und fluoropyrimidinbasierte Kombinationstherapien mit Oxaliplatin und/oder Irinotecan zur Verfügung. Bei denjenigen Patienten, bei denen eine intensivere Therapie notwendig ist und die dafür qualifizieren, ist eine Monotherapie zu Beginn nicht indiziert. Die Wahl des Therapieregimes orientiert sich dabei am jeweiligen Therapieziel, d.h. Erreichen einer guten Remission und möglicherweise sekundären Resektabilität oder der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität. Bei der Entscheidung ist das spezifische Nebenwirkungsprofil der einzelnen Chemotherapeutika, etwaige Komorbiditäten (z.B. KHK, chronische Diarrhö), aber auch die persönliche und berufliche Lebenssituation des Patienten zu beachten. Bei Toxizität soll gemäß dem üblichen onkologischen Vorgehen das toxische Agens pausiert werden. Wenn eine initiale medikamentöse Therapie z.B. nach Erreichen einer „best response“ oder intolerabler Nebenwirkungen deeskaliert wurde, sollte bei Progress zunächst die initiale Therapie wieder aufgenommen werden, sofern die Toxizität dies zulässt (z.B. in Analogie zum Optimox-Schema). Ist dies nicht der Fall, soll ein alternatives Therapieschema zum Einsatz kommen. Dies gilt für Mono- und Kombinationstherapien. Hingegen sollte bei Progress unter oder relativ kurzfristig nach einer Primärtherapie auf ein alternatives Therapieprotokoll gewechselt werden.

#### VII.4.1.1. Monotherapie (5-FU)

##### Empfehlung

*Für den Fall, dass eine Fluoropyrimidin-Monotherapie gegeben wird, sollte eine orale der intravenösen 5-FU-Gabe vorgezogen werden. Bei den zur Auswahl stehenden Infusionsprotokollen sollte dem de-Gramont-Schema der Vorzug gegenüber dem AIO-Schema gegeben werden, da das de-Gramont-Schema bei wahrscheinlich gleicher Wirksamkeit durch die 14-tägige Applikation eine geringere Belastung für den Patienten darstellt.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, Konsens.

##### Hintergrund

5-FU war seit den 50er-Jahren das Standardtherapeutikum in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms und führte zu Remissionsraten von 10–15% und einem medianen Gesamtüber-

leben von ca. 6–9 Monaten. Ende der 80er-Jahre konnten durch die Kombination von Bolus 5-FU mit Biomodulatoren wie Folsäure Remissionsraten von etwa 20% und eine mediane Überlebenszeit von ca. 12 Monaten dokumentiert werden [677, 678]. Randomisierte Studien, die eine 5-FU-Bolusapplikation mit einer kontinuierlichen Gabe bis zum Progress verglichen, zeigten höhere Ansprechraten (7 vs. 30%  $p < 0,001$ ) ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (10,3 vs. 11,3 Monate,  $p = 0,379$ ). Die kontinuierliche Gabe zeigte dabei eine höhere Inzidenz an Hand-Fuß-Syndromen (23 vs. 0%,  $p < 0,001$ ), aber weniger Grad-3/4-Neutropenien (1 vs. 22%,  $p < 0,001$ ). Im Bolusarm kam es zu 4 Todesfällen durch neutropene Sepsis [679]. De Gramont konnte 1997 bei geringerer Toxizität eine statistisch signifikante Verbesserung der Ansprechraten (32,6 vs. 14,5%,  $p = 0,0004$ ) und des mittleren progressionsfreien Überlebens (27,6 vs. 22 Wochen,  $p = 0,001$ ) mit einem 2-wöchentlichen infusionalen Protokoll erreichen [680]. Eine Metaanalyse aus demselben Jahr bestätigte diesen Vorteil im Gesamtüberleben. Obwohl in den einzelnen Studien nicht signifikant, zeigte die Analyse von 6 Studien mit insgesamt 1219 Patienten einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben von 12,1 Monaten bei kontinuierlicher 5-FU-Gabe gegenüber 11,3 Monaten bei Bolusprotokollen ( $p = 0,04$ ) [681]. Orale Fluoropyrimidine können die Lebensqualität weiter verbessern, da sie eine ambulante Therapie ohne Port-Systeme und Pumpen, die mit einer Komplikationsrate von ca. 10% assoziiert sind (Thrombose, Infektion, Dislokation) ermöglichen [682–684]. Zudem entstehen niedrigere Kosten. Die Nebenwirkungen von Capecitabin sind hauptsächlich das Hand-Fuß-Syndrom, Hämatoxizität und Diarrhöen. Studien haben gezeigt, dass Patienten die orale Applikationsform bevorzugen, solange die Wirksamkeit nicht kompromittiert ist [685, 686]. Twelves untersuchte 97 Patienten mit mKRK. Im direkten Vergleich mit Capecitabin resultierte nur das modifizierte ambulant verabreichte de-Gramont-Schema in einer vergleichbaren Patientenzufriedenheit. Der Gewinn an Lebensqualität bei den befragten Patienten war bei dem infusionalen ambulant verabreichten Schema sogar höher ( $p < 0,05$ ) [687]. Die Wirksamkeit von Capecitabin im Vergleich mit einem 5-FU-Protokoll wurde in zwei multizentrischen randomisierten Phase-III-Studien untersucht. Der Kontrollarm bestand jeweils aus einem Bolus 5-FU Protokoll (Mayo-Protokoll), welches dem damaligen Therapiestandard entsprach. Van Cutsem zeigte Ansprechraten von 18,9% für Capecitabin und 15% für 5-FU/FS, das mediane Gesamtüberleben lag bei 13,2 resp. 12,1 Monaten ( $p = 0,33$ ). Die Einnahme von Capecitabin führte zu einer geringeren Inzidenz von Grad-3- und -4-Stomatitis und -Neutropenie ( $p < 0,00001$ ), aber häufiger zum Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms ( $p < 0,00001$ ) [688]. Hoff konnte in seiner Arbeit mit 605 Patienten ähnliche Ergebnisse demonstrieren [689]. Eine im Jahr 2004 publizierte gepoolte Analyse dieser beiden Studien mit insgesamt 1207 Patienten demonstrierte hochsignifikant unterschiedliche Ansprechraten von 26% bei mit Capecitabin behandelten Patienten vs. 17% im 5-FU Arm ( $p < 0,0002$ ). Das Gesamtüberleben war nicht verlängert (12,9 vs. 12,8 Monate) [690]. Ein direkter randomisierter Vergleich von Capecitabin mit einem infusionalen 5-FU-Protokoll liegt derzeit nur in Kombination mit Irinotecan/Oxaliplatin mit oder ohne Bevacizumab vor. Capecitabin stellt hier eine wirkungsvolle und gut verträgliche Alternative zu infusionalen 5-FU-Protokollen dar (• Tab. VII.7.).

Bei Patienten, die eine 5-FU/Folsäure-basierte Therapie erhielten, konnten als günstige prognostische Faktoren ECOG-Perfor-

mance-Status (0–1), Leukozytenzahl ( $<10 \times 10^9/L$ ), alkalische Phosphatase ( $<300 U/l$ ) und der Nachweis nur einer Metastasenlokalisation identifiziert werden [691].

#### VII. 4.1.2. Kombinationstherapie

In den letzten Jahren erschienen eine Reihe großer Phase-III-Studien für die Erstlinientherapie des mKRC, die Patienten in eine Gruppe mit einer Fluoropyrimidin-Monotherapie und eine Gruppe mit einer Kombinationschemotherapie aus Fluoropyrimidin und Irinotecan oder Oxaliplatin randomisierten. Die Kombinationstherapie verbesserte in allen Studien die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben, in zwei der drei irinotecanbasierten Therapiestudien konnte für die Kombinationstherapie ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden, wobei der Einfluss der Zweit- und Drittlinientherapien auf das Gesamtüberleben in der Beurteilung der Wertigkeit einer Erstlinientherapie nicht außer Acht gelassen werden sollte.

#### Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure

##### Hintergrund

Die Kombination von infusionalem 5-FU/FS mit Oxaliplatin ergab eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer alleinigen infusionalen 5-FU Therapie (medianes PFS von 9 Monaten versus 6,2 Monaten bei alleiniger 5-FU/FS-Therapie;  $p=0,0003$ ) (● Tab. VII.8.). Auch die Ansprechraten waren mit der intensiveren Therapie signifikant besser (50,7 vs. 22,3%,  $p=0,0001$ ), allerdings wurden auch mehr Grad-3/4-Toxizitäten beobachtet. V.a. Neutropenien und neurologische Komplikationen traten signifikant häufiger im Oxaliplatin-Arm auf ( $p<0,001$ ). Das Gesamtüber-

leben war nicht signifikant verlängert (16,2 vs. 14,7 Monate,  $p=0,12$ ) [692].

#### Irinotecan + 5-FU/Folinsäure (FS)

##### Hintergrund

Die Kombination aus Irinotecan und Bolus-5-FU/FS (IFL) weist ein ungünstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis auf und ist deshalb obsolet.

Der Vergleich einer 5-FU/FS-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie mit infusionalem 5-FU/FS und Irinotecan zeigte einen signifikanten Vorteil für die Kombinationstherapie, wobei die Entscheidung, ob nach dem AIO-Schema (wöchentlich) oder nach dem de-Gramont-Schema (2-wöchentlich) behandelt wurde, bei den einzelnen Zentren lag. Es wurden insgesamt 387 Patienten behandelt [695] (● Tab. VII.9.). Die Ansprechraten lagen bei 35% bei dem irinotecanhaltigen Protokoll und bei 22% bei der 5-FU/FS-Monotherapie ( $p<0,005$ ). Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren signifikant verlängert (6,7 vs. 4,4 Monate,  $p<0,001$  und 17,4 vs. 14,1 Monate,  $p=0,031$ ). Das Nebenwirkungsspektrum umfasste CTC-Grad-3- und -4-Diarrhöen in 44,4% (versus 25,6% im 5-FU Monotherapiearm,  $p=0,055$ ) und Grad-3- und -4-Neutropenien in 28,8% der Patienten in der Irinotecangruppe (versus 2,4% im 5-FU-Monotherapiearm,  $p=0,001$ ) [695]. In einer weiteren Studie, in der 430 Patienten mit Irinotecan und einem wöchentlichen 5-FU-Schema (AIO-Schema) in zwei unterschiedlichen Dosisstufen behandelt wurden, ergab sich im Vergleich mit dem alleinigen AIO-Schema ebenfalls ein Vorteil für die Kombinationstherapie. Die Unterschiede in den Ansprechraten und im progressionsfreien Überleben waren hochsignifikant, das Gesamtüberleben war

Tab. VII.7 Capecitabin (Cape) im Vergleich mit Bolus 5-FU/FS in der Erstlinientherapie.

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechraten (%)	TTP (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Van Cutsem 2004	1 207	Cape/Mayo	26 vs. 17 ( $p<0,0002$ )	4,6 vs. 4,7 ( $p=0,95$ )	12,9 vs. 12,8 ( $p=0,48$ )	Ia
Van Cutsem 2001	602	Cape/Mayo	18,9 vs. 15	5,2 vs. 4,7 ( $p=0,65$ )	13,2 vs. 12,1 ( $p=0,33$ )	Ib
Hoff 2001	605	Cape/Mayo	24,8 vs. 15,5 ( $p=0,005$ )	4,3 vs. 4,7 ( $p=0,72$ )	12,5 vs. 13,3 ( $p=0,974$ )	Ib

Tab. VII.8 Oxaliplatinhaltige Protokolle in der Erstlinientherapie – Phase-III-Studien.

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechraten	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
de Gramont 2000 [692]	420	FOLFOX4 vs. 5FU/FS	50,7 vs. 22,3 ( $p=0,0001$ )	9,0 vs. 6,2 ( $p=0,0003$ )	16,2 vs. 14,7 n.s.	Ib
Giacchetti 2006 [693]	564	FOLFOX2 vs. Oxaliplatin/5FU (chronomod)	44,3 vs. 42,0	8,4 vs. 8,4 n.s.	18,7 vs. 19,6 n.s.	Ib
Giacchetti 2000 [694]	200	Oxaliplatin/5FU vs. 5FU (beides chronomod)	53 vs. 16 ( $p<0,001$ )	8,7 vs. 6,1 ( $p=0,048$ )	19,4 vs. 19,9	Ib

Tab. VII.9 Irinotecanhaltige Protokolle in der Erstlinientherapie – Phase-III-Studien.

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Kohne 2005 [696]	430	AIO+CPT 11 vs. AIO	62,2 vs. 34,4 ( $p<0,0001$ )	8,5 vs. 6,4 ( $p<0,0001$ )	20,1 vs. 16,9 n.s.	Ib
Douillard 2000 [695]	387	FOLFIRI vs. 5-FU/FS	35 vs. 22 ( $p<0,005$ )	6,7 vs. 4,4 ( $p<0,001$ )	17,4 vs. 14,1 ( $p=0,031$ )	Ib
Saltz 2000 [697]	683	IFL vs. Mayo (vs. CPT 11 mono)	39 vs. 21 ( $p<0,001$ )	7,0 vs. 4,3 ( $p=0,004$ )	14,8 vs. 12,6 ( $p=0,04$ )	Ib



jedoch nicht signifikant verlängert [696]. Die Grad-3- und -4-Toxizitäten in dieser Studie waren vor allem Diarrhöen (29% bei irinotecanhaltigen Protokollen vs. 21% bei 5-FU Monotherapie). Saltz zeigte in seiner dreiarmligen Studie, dass die Kombinationstherapie aus Bolus 5-FU und Irinotecan (IFL) ebenfalls in deutlich verbesserten Ansprechraten und einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich mit einer Monotherapie aus Bolus 5-FU/FS oder Irinotecan resultiert, die Ergebnisse für die Irinotecan-Monotherapie und Bolus-5-FU-Monotherapie waren vergleichbar. Allerdings zeigte der Bolus-5-FU-Arm die höchste Rate an Grad-3/4-Neutropenien (66,2 vs. 53,8% bei Kombinationstherapie und 31,4% nach Irinotecanmonotherapie) und neutropenen Komplikationen mit 14,6% (vs. 7,1 resp. 5,8%). Die gastrointestinale Toxizität mit Diarrhö und Erbrechen war im Kombinationsarm führend [697]. Betrachtet man die unterschiedlichen Kombinationen aus 5-FU/FS und Irinotecan, so sind FUFIRI und FOLFIRI (infusionales 5-FU) in ihrer Wirksamkeit etwa gleichwertig, wobei wahrscheinlich die Alopezierate des wöchentlichen Protokolls geringer ist. Irinotecan plus Bolus 5-FU (Saltz-Protokoll) weist das ungünstigste Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkung auf und sollte daher keine Anwendung mehr finden.

### Vergleich Irinotecan- versus Oxaliplatin-kombinationstherapien

#### Hintergrund

Besteht die Indikation für eine Kombinationschemotherapie, so kann FOLFOX oder FOLFIRI in der Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Obwohl bei 2 der 3 irinotecanhaltigen Kombinationschemotherapien im Gegensatz zu den oxaliplatinbasierten Protokollen ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte (s.o.), sind FOLFOX und FOLFIRI im direkten Vergleich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit als gleichwertig zu betrachten [698]. Daher sollte bei der Wahl für eine fluoropyrimidinbasierte irinotecan- oder oxaliplatinhaltige Kombination das Toxizitätsspektrum besondere Beachtung finden. Colucci und Mitarbeiter dokumentierten im direkten Vergleich von FOLFIRI mit FOLFOX bei gleicher Wirksamkeit (s.u.) unterschiedliche Toxizitäten. Am häufigsten waren Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt und Alopezie in Arm A (Irinotecan) und Thrombozytopenie und Neuropathien in Arm B (Oxaliplatin). Grad-3- und -4-Toxizitäten wurden in beiden Armen beobachtet, so die Neutropenie (27 bzw. 28%) und Diarrhöen (28%) vor allem bei den irinotecan- und Neuropathie (12%) bei den oxaliplatinhaltigen Protokollen [699] (● Tab. VII.10.).

### Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan Oxaliplatin und Capecitabin

#### Hintergrund

Es liegen zwei große Phase-III-Studien mit insgesamt 822 Patienten vor, die infusionales 5-FU/FS mit der oralen Vorstufe Capecitabin jeweils in Kombination mit Oxaliplatin verglichen. Die spanische Arbeitsgruppe wählte das FUOX-Regime als Standardarm, in der Arbeit der AIO-Studiengruppe wurde ein infusionales wöchentliches 5-FU/FS/Oxaliplatin-Protokoll (FUFOX) eingesetzt [703, 704]. In der deutschen Studie wurde im CAPOX-Arm ein progressionsfreies Überleben von 7,1 Monaten (versus 8 Monate im FUFOX-Arm; HR: 1,17; 95% CI: 0,96 – 1,43; p=0,117) und ein Gesamtüberleben von 16,8 Monaten (versus 18,8 Monate im FUFOX-Arm; HR: 1,12; 95% CI: 0,92 – 1,38; p=0,26) dokumentiert. Die Ansprechraten lagen bei 48% für CAPOX (95% CI: 41 – 54%) resp. 54% für das FUFOX-Regime (95% CI: 47 – 60%). Die häufigste, nicht hämatologische Nebenwirkung war eine Polyneuropathie in 27 resp. 25% der Fälle, nur das Hand-Fuß-Syndrom 2. und 3. Grades trat im CAPOX-Arm signifikant häufiger auf (p=0,028) [704]. Studiendesign und Ergebnisse waren in beiden Studien vergleichbar, beide Therapieregime stellen somit eine aktive Erstlinientherapie dar.

Eine weitere große Phase-III-Studie zeigte klar die Nichtunterlegenheit von Capecitabin und Oxaliplatin (im XELOX-Protokoll) bezüglich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich mit FOLFOX4 (HR: 1,04; 97,5% CI: 0,93 – 1,16 für PFS und HR: 0,99; 97,5% CI: 0,88 – 1,12 für OS) [705] (Tab. VII.11.).

### Irinotecan und Capecitabin

#### Hintergrund

Die Datenlage zu Wirksamkeit und Toxizität von Capecitabin und Irinotecan ist weniger einheitlich als bei der Kombination Capecitabin/Oxaliplatin. Zwei Arbeiten untersuchten die Wirksamkeit von CAPIRI im Vergleich zu einem infusionalen 5-FU-Protokoll. In der BICC-C-Studie war CAPIRI dem FOLFIRI-Protokoll im progressionsfreien Überleben klar unterlegen. Wahrscheinlich spielt hier die sehr hohe Toxizität (mit fast 50% Grad-3/4-Diarrhöen eine entscheidende Rolle (2 × 1 g/m<sup>2</sup> Capecitabin/Tag 1 – 14, 250 mg Irinotecan/m<sup>2</sup> an Tag 1). Die Ansprechraten und das Gesamtüberleben waren nicht signifikant unterschiedlich [706]. Eine 2007 publizierte Arbeit berichtet von intolerablen Nebenwirkungen des CAPIRI-Regimes, die auch zum vorzeitigen Abbruch der Studie führten (2 × 1 g/m<sup>2</sup> Capecitabin/Tag 1 – 15 und 22 – 36, 250 mg Irinotecan/m<sup>2</sup> Tag 1+22) In der CAPIRI-Gruppe war vor allem aufgrund hämatotoxischer Nebenwirkungen in 61% der Fälle

Tab. VII.10 Oxaliplatin- versus irinotecanhaltige Protokolle in der Erstlinientherapie.

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Tournigand 2004 [698]	220	FOLOFOX6 – FOLFIRI vs. rev sequen- ce	54 vs. 56 n. s.	8,0 vs. 8,5 n. s.	20,6 vs. 21,5 n. s.	lb
Goldberg 2004 [700]	795	FOLFOX vs. IFL (vs. IROX)	45 vs. 31 (p = 0,002) (vs. 35)	8,7 vs. 6,9 (p = 0,0014) (vs. 6,5)	19,5 vs. 15 (p = 0,0001) (vs. 17,4)	lb
Goldberg 2006 [701]	305	rIFL vs. FOLFOX	32 vs. 48 (p = 0,006)	5,5 vs. 9,7 (p < 0,0001)	16,3 vs. 19 (p = 0,026)	lb
Colucci 2005 [699]	360	FOLFIRI vs. FOLFOX	31 vs. 34 (p = 0,6)	TTP: 7 vs. 7	14 vs. 15	lb
Comella 2005 [702]	274	OXAFAFU vs. IRIFAFU	44 vs. 31 (p = 0,029)	7 vs. 5,8 (p = 0,046)	18,9 vs. 15,6 (p = 0,032)	lb

**Tab. VII.11** Capecitabin und Oxaliplatin-Kombinationen in der Erstlinientherapie – Phase-III-Studien.

Referenz	n =	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Cassidy 2008 [705] NO 16966	2034	XELOX vs. FOLFOX4	37 vs. 37	8 vs. 8,5 (HR: 1,04; 97,5% CI: 0,93 – 1,16)	19,8 vs. 19,6 (HR: 0,99; 97,5% CI: 0,88 – 1,12)	Ib
Porschen 2007 [704]	474	CAPOX vs. FUFOX	48 vs. 54	7,1 vs. 8,0 (HR: 1,17; 95% CI: 0,96 – 1,43; p = 0,117)	16,8 vs. 18,8 (FUFOX HR: 1,12; 95% CI: 0,92 – 1,38; p = 0,26)	Ib
Diaz-Rubio 2007 [705]	348	CAPOX vs. FUOX	37 vs. 46 n.s.	8,9 vs. 9,5 (p = 0,153)	18,1 vs. 20,8 (p = 0,145)	Ib

**Tab. VII.12** Capecitabin in Kombination mit Irinotecan in der Erstlinientherapie – Phase-III-Studien.

Referenz	n =	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Koopman 2007 (CAIRO) [673]	820	CAPIRI vs. Cape mono	41 vs. 20 (p < 0,0001)	7,8 vs. 5,8 (p = 0,0002)	17,4 vs. 16,3	Ib
Fuchs 2007 (BICC-C) [706]	430	FOLFIRI vs. mIFL vs. CAPIRI	47 vs. 43 vs. 39 n.s.	7,6 vs. 5,9 vs. 5,8 (p = 0,004 and 0,015 resp.)	23,1 vs. 17,6 vs. 18,9 n.s.	Ib
Kohne 2007 [707] (EORTC 40015)	85	CAPIRI vs. FOLFIRI (± Celecoxib)	48 vs. 46	5,9 vs. 9,6	14,8 vs. 19,9	IIB

eine Dosisreduktion erforderlich, im FOLFIRI-Arm waren es nur 7%. Sechs von 8 Todesfällen traten im mit CAPIRI behandelten Kollektiv auf, drei Patienten starben an einem thromboembolischen Ereignis und drei infolge schwergradiger Diarrhöen [707]. Die CAIRO-Studie ist mit 820 Patienten die bisher größte Studie, die sich mit der Kombination von Capecitabin und Irinotecan befasste. In dieser Studie wurde Capecitabin in einer Dosis von  $2 \times 1 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$  1 – 14 zusammen mit Irinotecan  $250 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  1 in einem 3-Wochenzyklus verabreicht. Die Häufigkeit von Grad-3/4-Toxizitäten unterschied sich, mit Ausnahme des häufigeren Auftretens eines Grad-3-Hand-Fuß-Syndroms bei der sequenziellen Behandlung, nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [673].

In dieser Studie war die Rate an schwerwiegenden Diarrhöen deutlich niedriger als in der BICC- und der EORTC-Studie, was möglicherweise mit der Tatsache zusammenhängt, dass die holländischen Zentren der CAIRO-Studie gezielt für die Studierendurchführung und das Management möglicher Nebenwirkungen trainiert wurden. Das CAPIRI-Regime kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der Toxizität nicht als Standardbehandlung angesehen werden. Vorläufige Daten der AIO deuten jedoch darauf hin, dass CAPIRI in dosisreduzierter Form ( $200 \text{ mg/m}^2$  Irinotecan Tag 1 +  $2 \times 800 \text{ mg/m}^2$  Capecitabin/Tag 1 – 14) mit vertretbaren Nebenwirkungen einhergeht. Die häufigsten CTC-Grad-3/4-Toxizitäten waren Diarrhöen 17/15,5%, Hand-Fuß-Syndrom in 5,9/2,7% und Neurotoxizität in 15,3/0% aller Patienten [708]\* (● **Tab. VII.12.**).

### Irinotecan, Oxaliplatin + 5-FU als Kombinationstherapie – FOLFOXIRI

#### Hintergrund

In einer Phase-III-Studie, die 2006 veröffentlicht wurde, konnte keine statistische Überlegenheit des FOLFOXIRI-Regimes im Vergleich mit FOLFIRI gezeigt werden. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 21,5 vs. 19,5 Monaten, die Ansprechraten bei 43 vs. 33,6% (p = 0,337 resp. p = 0,168). Die Rate an Nebenwirkungen (Alopezie, Diarrhö, Neurotoxizität) war signifikant höher

als im FOLFIRI-Arm (p = 0,0001 resp. p = 0,001 für Neurotoxizität) [661]. Falcone et al. konnten dagegen mit einer höheren Dosierung signifikante Verbesserungen sowohl im progressionsfreien als auch im Gesamtüberleben nachweisen. Dieser Überlebensvorteil wurde durch eine signifikant häufiger auftretende Grad-2/3-periphere Neurotoxizität und Grad-3/4-Neutropenien erkauft (0 vs. 19% resp. 28 vs. 50%, p < 0,001 resp. p = 0,0006) [657]. Die Ansprechraten waren in beiden Arbeiten im Vergleich besser als mit FOLFIRI alleine, bei Falcone erreichte dieser Vorteil Signifikanzniveau. Die Ergebnisse der beiden Studien sind jedoch aufgrund unterschiedlicher Protokolle und Studienpopulation nur bedingt vergleichbar. Die Ansprechraten und Resektionsraten als primärer und sekundärer Endpunkt der italienischen Arbeit sind überzeugend, sodass das FOLFOXIRI-Protokoll v.a. zur Remissionsinduktion und möglicher sekundärer Resektion von Lebermetastasen in Erwägung gezogen werden sollte (siehe auch VII.2.1.2) (● **Tab. VII.13.**).

### 5-FU/Folinsäure + Bevacizumab

#### Hintergrund

Diese Kombination ist vor allem geeignet für Patienten die für ein oxaliplatinhaltiges/irinotecanhaltiges Protokoll nicht qualifizieren, oder Patienten, bei denen als Therapieziel eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität im Vordergrund steht (entsprechend Gruppe 3). In einer prospektiv, randomisierten placebokontrollierten Phase-II-Studie untersuchten Kabinavaar et al. die Wirksamkeit einer Kombination von Bevacizumab mit einer 5-FU/FS-Monotherapie nach dem Roswell-Park-Schema im Vergleich mit einer reinen FU/FS-Monotherapie [709]. Die Ergebnisse zeigen eine hochsignifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Kombination mit Bevacizumab (9,2 vs. 5,5 Monate, p = 0,0002), ohne dass eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten erzielt werden konnte (26 vs. 15,2%, p = 0,055). Der Unterschied im Gesamtüberleben war ebenfalls nicht signifikant (16,6 vs. 12,9 Monate, p = 0,16). Obwohl es sich bei den Patienten dieser Studie um eine Hochrisiko-Population handelte (das mediane Alter lag

Tab. VII.13 FOLFOXIRI in der Erstlinientherapie.

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Falcone 2007 <sup>15</sup>	244	FOLFOXIRI vs. FOLFIRI	60 vs. 34 (p = 0,0001)	9,8 vs. 6,9 (p = 0,0006)	22,6 vs. 16,7 (p = 0,032)	Ib
Souglakos 2006 <sup>16</sup>	283	FOLFOXIRI vs. FOLFIRI	43 vs. 33,6 (p = 0,168)	8,4 vs. 6,5 (p = 0,17)	21,5 vs. 19,5 (p = 0,337)	Ib

<sup>15</sup> 5-FU als kontinuierliche Infusion.

<sup>16</sup> 5-FU als Bolus, Protokoll mit reduzierten Dosen von Irinotecan und Oxaliplatin.

bei 72 Jahren, der Performance Status war bei 72% der Patienten > 0), wurde die Therapie gut vertragen.

### Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure + Bevacizumab Hintergrund

Die kürzlich publizierte multizentrische randomisierte Studie NO16966 war initial als zweiarmige Studie konzipiert, die die Nichtunterlegenheit von Capecitabin und Oxaliplatin (als XELOX-Protokoll) im Vergleich mit FOLFOX4 untersuchen sollte [705]. Nach Publikation der Daten der Phase-III-Studie von Hurwitz (s. u.), die einen signifikanten Vorteil durch Hinzunahme von Bevacizumab ergab, wurde das ursprüngliche Studienprotokoll auf ein 2×2 faktorielles Design erweitert und um Bevacizumab ergänzt. Die Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab (XELOX+FOLFOX± Bevacizumab). Das PFS als primärer Endpunkt wurde im Median von 8,0 auf 9,4 Monate verlängert (HR: 0,83; 97,5% CI: 0,72 – 0,95; p = 0,0023) [662]. Eine mögliche Erklärung für diesen eher geringen Unterschied von nur 1,4 Monaten im PFS unter einer Dreifachkombinationstherapie könnte sein, dass die mittlere Behandlungsdauer in beiden Armen nur ca. 6 Monate (190 Tage) betrug, danach wurden Kombinationschemotherapie und Bevacizumab vermutlich aus Toxizitätsgründen ausgesetzt. So wurden nur 29% der mit Bevacizumab behandelten Patienten bis zum Progress behandelt. Eine geplante Subgruppenanalyse dieser Patienten deutet darauf hin, dass die Fortführung der Therapie bis zum Progress in einer Verlängerung der „Zeit der Tumorkontrolle“ resultieren könnte. Das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt war nicht signifikant verlängert (21,3 vs. 19,9 Monate, HR: 0,89; 97,5% CI: 0,76 – 1,03; p = 0,077), die Ansprechraten waren gleich (38 vs. 38% OR 1,00; 97,5% CI: 0,78 – 1,28; p = 0,99). 59 Patienten (8,4%) im Bevacizumab-Arm und 43 Patienten (6,1%) im Placeboarm wurden in kurativer Absicht operiert, der Effekt auf die R0-Resektabilität ist noch nicht sicher zu beurteilen. Resektabilität war in dieser Arbeit nicht als sekundärer Endpunkt definiert [662] (siehe auch VII.2.1.2).

### Irinotecan + 5-FU/Folinsäure + Bevacizumab Hintergrund

Der direkte Vergleich von IFL plus Placebo mit IFL plus Bevacizumab zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 15,6 Monaten auf 20,3 Monate (p < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Progress konnte durch die Kombination mit dem Antikörper ebenfalls von 6,2 Monaten auf 10,6 Monate verlängert werden (p < 0,001). Die Ansprechraten waren mit 44,8% in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (34,8% p = 0,004). Das Toxizitätsspektrum umfasste eine Grad-3-Hypertonie bei 11% der im experimentellen Arm Behandelten im Gegensatz zu 2,3% im Standardarm. Weitere Grad-3- und -4-Toxizitäten waren Leukopenie in 37% und Diarrhöen in 32,4%. Bevacizumab war seitdem in Kombination

mit 5-FU/FS mit oder ohne Irinotecan für die Erstlinientherapie des kolorektalen Karzinoms zugelassen [710]. Ein direkter Vergleich von FOLFIRI plus Bevacizumab mit mIFL plus Bevacizumab in der BICC-C-Studie zeigte für das infusionale 5-FU-Protokoll eine klare Überlegenheit im progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben (noch nicht erreicht vs. 19,2 Monate mit mIFL + Bevacizumab, p = 0,007). Die Ansprechraten waren nicht signifikant unterschiedlich (57,9 vs. 53,3%) [706]. Auch aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils sollte dem infusionalen 5-FU-Protokoll der Vorzug vor IFL gegeben werden.

### Oxaliplatin + Capecitabin + Bevacizumab Hintergrund

Die Ergebnisse der NO16966 Studie sind oben ausführlich dargestellt. XELOX ist sowohl in der Kombination mit Bevacizumab als auch ohne Antikörper dem infusionalen Protokoll nicht unterlegen. Die Ansprechraten, die von einem unabhängigen Review Komitee erhoben wurden sind gleich und liegen im FOLFOX und im XELOX Arm bei jeweils 38%. Eine prädefinierte Subgruppenanalyse deutet auf einen Vorteil von 1,9 Monaten im medianen progressionsfreien Überleben für die Kombination von Bevacizumab mit XELOX verglichen mit XELOX alleine hin (7,4 vs. 9,3 Monate, HR: 0,77; 97,5% CI: 0,63 – 0,94; p = 0,0026). Die Verfügbarkeit von Bevacizumab im FOLFOX Arm resultierte in dieser Subgruppenanalyse in keiner signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,6 vs. 9,4, HR: 0,89; 97,5% CI: 0,73 – 1,08; p = 0,1871) [662].

### 5-FU-Folinsäure + Oxaliplatin + Cetuximab Hintergrund

Eine multizentrische randomisierte Phase-II-Studie aus Europa untersuchte die Wirksamkeit einer Kombination aus FOLFOX± Cetuximab (OPUS-Studie). 337 Patienten wurden randomisiert. Im experimentellen Arm waren die Ansprechraten 45,6%, im Standardarm 35,7% bei vergleichbarer Grad-3/4-Toxizität. Überlebensdaten waren zum Zeitpunkt der Präsentation 2007 noch nicht erhältlich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie, Diarrhö in beiden Gruppen und akneiformer Hautauschlag bei Behandlung mit Cetuximab [711]\*.

Es gibt keine Phase-III-Daten, die eine Behandlung des mKRRs mit einer Kombination von FOLFOX und Cetuximab in der Erstlinientherapie stützen.

Eine generelle Empfehlung zum Einsatz dieser Kombination kann deshalb derzeit nicht gegeben werden. Cetuximab wird jedoch auch in Kombination mit Oxaliplatin bei Patienten mit einem Wildtyp-k-ras-exprimierendem Tumor für die Erstlinientherapie des KRRs zugelassen.

### 5-FU-Folinsäure + Irinotecan + Cetuximab Hintergrund

Für Cetuximab gibt es für die Erstlinientherapie noch keine als vollständiges Manuskript veröffentlichten Phase-III-Daten.

Die Daten der im Jahr 2007 ASCO vorgestellten Phase-III-Studie (CRYSTAL) sind vielversprechend und weisen eine statistisch signifikante Erhöhung der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich mit FOLFIRI alleine nach. Mit der Kombination von FOLFIRI und Cetuximab wurde eine Responderate von 46,9% erreicht (im Vergleich mit 38,7% bei FOLFIRI;  $p=0,005$ ) Auch der Anteil an R0-Resektionen als sekundärer Endpunkt war im experimentellen Arm erhöht [658]\*. Die hohen Ansprechraten aus Phase-I/II-Studien (ORR 67%), die eine herausragende Rolle von Cetuximab als mögliche Therapie zum Downsizing marginal resektabler Lebermetastasen diskutiert hatten [712], wurden nicht erreicht.

Eine aktuell auf der ASCO vorgestellte retrospektive Analyse der CRYSTAL-Studie zeigte, dass ausschließlich Patienten mit Wildtyp-k-ras-exprimierenden Tumoren von einer Therapie mit Cetuximab profitieren [659]\*.

Cetuximab kann entsprechend der Zulassung, die für August 2008 erwartet wird, bei diesem Patientenkollektiv in Kombination mit einer irinotecanhaltigen Therapie in der Erstlinienbehandlung des KRKs eingesetzt werden.

#### VII.4.2. Therapiedauer/Therapiepause in der Erstlinientherapie-Reinduktion

##### Empfehlung

*Es gibt keine ausreichende Evidenz, die ein Absetzen einer einmal begonnenen medikamentösen Therapie bis zum erneuten Progress rechtfertigen würde.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 1b, Konsens.

##### Hintergrund

Da das Gesamtüberleben und die Dauer der Tumorkontrolle in jeder Therapielinie durch neuere Chemotherapeutika und Kombinationschemotherapien deutlich verlängert werden kann, wird auch die Frage der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen und der resultierenden Lebensqualität immer entscheidender. Daher wurden Studien aufgelegt, die den Nutzen einer Erhaltungstherapie mit weniger intensiven Therapieschemata (OPTIMOX 1) oder eine komplette Therapiepause nach einer Induktionsphase im Gegensatz zur Behandlung bis zum Progress prüften (OPTIMOX 2). Die OPTIMOX-1-Studie untersuchte die Gabe von FOLFOX4 bis zum Progress im Vergleich mit FOLFOX7 gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 5-FU/FS und Reinduktion von FOLFOX7 bei Progress. Die Unterschiede im progressionsfreien und medianen Überleben waren nicht signifikant, die Rate

an Grad-3-Neurotoxizitäten war günstiger (13 vs. 18%,  $p=0,12$ ) [713]. Eine solche Deeskalationsstrategie mit Reinduktion von Oxaliplatin bei dokumentiertem Progress sollte auch im klinischen Alltag Anwendung finden und als mögliche Option mit den Patienten besprochen werden. Die OPTIMOX-2-Studie prüfte die Möglichkeit einer kompletten Therapiepause im Vergleich mit einer Erhaltungstherapie wie in OPTIMOX 1. Das mediane progressionsfreie Überleben war bei diesem Studienkonzept im Kontrollarm (OPTIMOX 1) signifikant länger als im Prüfarm (8,3 vs. 6,7 Monate;  $p=0,04$ ), auch das mediane Gesamtüberleben war deutlich besser (24,6 vs. 18,9 Monate;  $p=0,05$ ). Die Daten liegen bislang nur als Kongressbericht vor und waren in der Präsentation nicht vollständig konklusiv [714]\*. Eine Empfehlung für eine geplante vollständige Therapiepause ohne Erhaltungstherapie kann auf Grundlage dieser Daten nicht ausgesprochen werden. Die Arbeitsgruppe um Maughan konnte bei deutlich geringerer Toxizität einer intermittierenden Gabe eines 5-FU-haltigen Protokolls keinen klaren Überlebensvorteil für die kontinuierliche Gabe feststellen (HR 0,87 für intermittierende Gabe, 95% CI: 0,69 – 1,09;  $p=0,23$ ) [715].

Labianca zeigte mit einem intermittierenden FOLFIRI-Protokoll im Vergleich mit einer kontinuierlichen Gabe bis zum Progress keinen Unterschied im Gesamtüberleben als primärem Endpunkt bei vergleichbarer Toxizität (HR = 1,11; 95% CI: 0,83 – 1,48) [716]\*.

Im Gegensatz zu einer konzeptionellen Therapiepause gibt es kurzfristige Unterbrechungen der Chemotherapie, die durch die persönliche Lebenssituation des Patienten (z. B. Urlaub) bedingt sind. In diesem Fall sind kurzfristige Therapiepausen vertretbar (☛ Tab. VII.14.).

#### VII.4.3. Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie

Insgesamt weisen die Studien zur Erstlinientherapie des mKRK eine hohe Variabilität im Gesamtüberleben auf, die von 14,1 bis über 22 Monate reicht. Geht man davon aus, dass keine großen Unterschiede in der Patientenselektion vorlagen, ist die Art der gewählten Zweit- und Drittlinientherapie und sicher auch deren unterschiedliche Verfügbarkeit möglicherweise für diese diskrepanten Ergebnisse verantwortlich. Die Wahl der Zweit- und Drittlinientherapie hängt sowohl von vorangegangenen Therapien und der therapiefreien Zeit als auch von der individuellen Patientensituation und dem jeweiligen Therapieziel ab. Während in der Erstlinientherapie derzeit über Optionen der Verkürzung der Therapiedauer oder „Stop-and-go“-Strategien nachgedacht wird (s.o.), gilt für die Zweit- und Drittlinientherapien

Tab. VII.14 Studien zur Frage der Therapiepause/Erhaltungstherapie [713 – 716].

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Labianca 2006*	336	FOLFIRI intermitt vs. cont.	29 vs. 35	8,8 vs. 7,3 (HR: 1,00, 95% CI: 0,74 – 1,36)	16,9 vs. 17,6 (HR: 1,11 95% CI: 0,83 – 1,48)	Ib
Tournigand 2006 (OPTIMOX 1)	620	Ctx bis PD vs. Erhaltung mit 5FU/FS	58,8 vs. 59,2 n. s.	9 vs. 8,7 n. s.	19,3 vs. 21,2 n. s.	Ib
Maindrault 2007 (OPTIMOX 2)*	202	Erhaltung vs. Pause	63 vs. 61	8,3 vs. 6,7 ( $p=0,04$ )	24,6 vs. 18,9 ( $p=0,05$ )	Ib
Maughan 2003	354	5-FU/FS 12w Ctx vs. cont.	21 vs. 8	3,7 vs. 4,9 (HR: 1,2 95% CI: 0,96 – 1,49)	10,8 vs. 11,3 (HR: 0,87; 95% CI: 0,69 – 1,09)	IIB

\* Studie bislang nur in Abstraktform publiziert.



weiterhin der Grundsatz, dass die Therapie bis zum Progress der Erkrankung durchgeführt werden soll.

### Empfehlung

*Aufgrund unzureichender Evidenz soll mit Ausnahme der Fluoropyrimidine oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie keines der oben beschriebenen Therapeutika nach dokumentiertem Progress unter Therapie weiter appliziert werden. Dies gilt auch für Cetuximab und Bevacizumab.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2, starker Konsens.

### Hintergrund

Der Stellenwert einer effektiven Zweitlinientherapie für das Gesamtüberleben wurde in mehreren Phase-III-Studien untersucht. So erbrachte eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan nach Versagen einer Fluorouracil Monotherapie im Vergleich mit BSC [717] oder infusionalem 5-FU/FS [718] einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben.

Eine Kombinationstherapie mit Oxaliplatin und Fluorouracil nach Versagen eines irinotecanhaltigen Protokolls in der Erstlinientherapie war einer 5-FU/FS bzw. Oxaliplatin Monotherapie sowohl bezüglich der erzielten Ansprechraten als auch bezüglich der Zeit bis zur Progression überlegen [719]. Die Kombinationstherapie von 5-FU/FS mit Oxaliplatin bzw. Irinotecan, die als Erstlinientherapie jeweils Ansprechraten (CR + PR) von 40–55% zeigen, erreichen in der Zweitlinientherapie Ansprechraten von 4% (FOLFIRI) – 15% (FOLFOX) und ein progressionsfreies Überleben von ungefähr 2,5–4,2 Monaten. Das mediane Überleben der Patienten beträgt für beide Therapiesequenzen (FOLFOX → FOLFIRI bzw. FOLFIRI & FOLFOX) jeweils etwa 20 Monate [698]. Durch die Einführung monoklonaler Antikörper wie Cetuximab, Bevacizumab und Panitumumab haben sich die Therapiemöglichkeiten auch in der Zweit- und Drittlinientherapie erweitert. Die BOND-1-Studie belegte erstmals die Effektivität von Cetuximab in Kombination mit Irinotecan in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen KRRs nach Irinotecanversagen (RR 22,9%, Gesamtüberleben 8,6 Monate) [720]. Die EPIC-Studie konnte zeigen, dass die Kombination Cetuximab plus Irinotecan auch nach einer oxaliplatinhaltigen Vortherapie wirksam und im direkten Vergleich wirksamer ist als eine Irinotecan-Monotherapie [721].

### VII.4.3.1. Kombinationstherapie in der Zweit- und Drittlinientherapie

#### Irinotecan oder Oxaliplatin + Fluoropyrimidin

##### Hintergrund

In seiner 2004 publizierten Arbeit verglich Tournigand FOLFOX und FOLFIRI jeweils als Erst- respektive Zweitlinientherapie und vice versa. Das mediane Überleben der jeweiligen Sequenz unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Armen (20,6 Monate für FOLFOX vs. 21,5 Monate für FOLFIRI in der Erstbehandlung) [698]. Auch bezüglich der Ansprechraten oder des progressionsfreien Überlebens konnte für keine Sequenz ein signifikanter Vorteil gezeigt werden (● Tab. VII.15.).

627 Patienten mit Progress unter einer irinotecanhaltigen Therapie wurden in der zweiten Linie entweder mit XELOX oder mit FOLFOX behandelt. Die mittlere Zeit bis zum Progress lag im XELOX-Arm bei 4,8 Monaten gegenüber 4,7 Monaten im FOLFOX-Arm.

Grad-3/4-Toxizitäten traten in 60,1% der Fälle im XELOX-Arm und bei 72,4% der mit FOLFOX behandelten Patienten auf. Es handelte sich hauptsächlich um Diarrhöen (20 vs. 5%), Neutropenie in 5 resp. 35% und Übelkeit und Erbrechen in 5–6% der Fälle [723]\*. Capecitabin kann somit auch in der Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin 5-FU ersetzen.

#### Irinotecan + Cetuximab

##### Hintergrund

In der BOND-Studie wurden 329 Patienten behandelt, die innerhalb von 3 Monaten nach irinotecanhaltiger Therapie progressiert waren. Die Patienten wurden entweder für eine Chemotherapie mit Irinotecan und Cetuximab oder eine Cetuximab-Monotherapie randomisiert. Mit der Kombinationstherapie konnten, verglichen mit denen der Monotherapie, signifikant höhere Ansprechraten erzielt werden (22,9 vs. 10,8%,  $p=0,007$ ). Auch das progressionsfreie Überleben war signifikant verlängert (4,1 vs. 1,5 Monate,  $p<0,001$ ). Das Gesamtüberleben lag bei 8,6 resp. 6,9 Monaten ( $p=0,48$ ) [720]. Die EPIC-Studie untersuchte die Effektivität dieser Kombination bei Patienten, die unter einer oxaliplatinbasierten Therapie progressiert waren. In dieser Phase-III-Studie wurden die Patienten entweder mit Cetuximab + Irinotecan ( $n=648$ ) oder mit Irinotecan mono ( $n=650$ ) behandelt. Die Ansprechraten waren bei Erhalt einer Kombinationstherapie signifikant verbessert (16,4 vs. 4,2%  $p<0,0001$ ). Das mediane PFS verlängerte sich mit der Verfügbarkeit von Cetuximab von 2,6 Monate auf 4,0 Monate (HR: 0,692,  $p<0,0001$ ). Das mediane Gesamtüberleben als primärer Endpunkt war in beiden Armen vergleichbar, da nach

Tab. VII.15 Oxaliplatinhaltige Protokolle in der Zweitlinientherapie.

Referenz	n =	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	EBM-Grad
Giantonio 2007 [722]	829	FOLFOX 4 vs. FOLFOX + Bevacizumab vs. Bevacizumab mono	8,6 vs. 22,7 ( $p<0,0001$ ) vs. 3,3	4,7 vs. 7,3 ( $p<0,0001$ ) vs. 2,7	Ib
Rothenberg 2007 [723]*	627	XELOX vs. FOLFOX	n. a.	TTP: 4,8 vs. 4,7	Ib
Tournigand 2004 [698]	220	FOLFIRI → FOLFOX 6 vs. rev. Sequenz	4 vs. 15	2,5 vs. 4,2	Ib
Rothenberg 2003	463	FOLFOX 4 vs. FS-5 FU (vs. Oxaliplatin mono)	9,9 vs. 0 vs. 0	TTP: 4,6 vs. 2,7 ( $p<0,0001$ )	Ib

\* Studie bislang nur in Abstraktform publiziert.

Progression ein „crossover“ in den anderen Studienarm gestattet war (10,7 vs. 10 Monate, Hazard Ratio für das Gesamtüberleben = 0,975, 95% CI: 0,854 – 1,114,  $p=0,71$ ). Eine begleitende Lebensqualitätsanalyse ergab eine Verbesserung für den allgemeinen Gesundheitsstatus ( $p=0,047$ ) und für funktionelle und individuelle Symptome (Fatigue, Nausea/Vomitus [ $p<0,0001$ ], Schmerz [ $p<0,0001$ ]) im Kombinationsarm, sodass vorbehaltlich der Zulassung bei symptomatischen Patienten diese Kombination erwogen werden kann [721, 724\*].

#### Bevacizumab + 5-FU-Folinsäure + Oxaliplatin

##### Hintergrund

Der Stellenwert von Bevacizumab in Kombination mit Oxaliplatin und 5FU/FS in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie bei nicht mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten wurde in einer Phase-III-Studie untersucht. 829 Patienten wurden in einen der drei Therapiearme, FOLFOX-Bevacizumab bzw. FOLFOX oder Bevacizumab jeweils als Monotherapie, randomisiert. Die Hinzunahme von Bevacizumab resultierte in einem signifikanten Überlebensvorteil von 2,1 Monaten im Vergleich mit FOLFOX alleine (12,9 vs. 10,8 Monate, HR: 0,75;  $p=0,0011$ ). Auch das progressionsfreie Überleben war signifikant länger als im alleinigen Chemotherapiearm (7,3 vs. 4,7 Monate, HR: 0,61,  $p<0,0001$ ). Bevacizumab alleine hatte keinen klinischen Stellenwert. Die Kombination mit dem VEGF-Antikörper erhöhte die Rate an Grad-3- und -4-Toxizitäten um 14%. Im experimentellen Arm kam es signifikant häufiger zu Blutungen, Vomitus und Hypertonus. Das ebenfalls erhöhte Neuropathierisiko ist am ehesten mit der längeren Behandlungsdauer im Kombinationsarm (10 vs. 7 Zyklen im FOLFOX-Arm) assoziiert. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 28 Monate [722].

#### Mitomycin C + Fluoropyrimidin

##### Hintergrund

In einer Arbeit von Chong mit 36 Patienten konnte in der Drittlinientherapie eine objektive Ansprechrates von 15,2% erzielt werden. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 9,3 Monaten. Die Daten aus Phase-I/II-Studien sind ermutigend, Ergebnisse aus Phase-III-Studien liegen nicht vor. Fluoropyrimidin und Mitomycin C kann als Salvage-Therapie angewandt werden [725 – 728].

### VII.4.3.2. Monotherapie mit biologischen Substanzen in der Drittlinientherapie

#### Cetuximab

##### Hintergrund

2006 publizierte Lenz eine große einarmige Phase-II-Studie mit 346 Patienten, die ebenfalls den Nutzen einer Cetuximab-Monotherapie bei irinotecanrefraktären Patienten mit einer Ansprechrates von 11,6% zeigte. Mehr als die Hälfte der Patienten war zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung progredient (medianes progressionsfreies Überleben: 1,5 Monate), das Gesamtüberleben lag bei 6,6 Monaten. Die bereits erwähnte BOND-Studie zeigte vergleichbare Ansprechrates von ca. 10% in der Monotherapie. Auch in den letztgenannten Arbeiten korrelierte der Grad des Hautausschlags mit der Wirksamkeit [720, 729]. Eine aktuell publizierte Arbeit, die eine Cetuximab-Monotherapie mit BSC verglich, erreichte ein Gesamtüberleben von 6,1 Monate gegenüber 4,6 Monaten in der Gruppe mit alleiniger BSC [730]. In Anbetracht dieser Daten und der Ergebnisse der BOND-1-Studie ist eine Cetuximab-Monotherapie vor allem bei Patienten zu empfehlen, die für eine irinotecanhaltige The-

rapie nicht qualifizieren (Cetuximab-Zulassung in der Monotherapie: Nichtansprechen auf Oxaliplatin und irinotecanhaltige Chemotherapie und Irinotecan-Intoleranz).

Translationale Daten an einem heterogenen Patientenkollektiv weisen darauf hin, dass auch für Cetuximab der k-ras-Mutationsstatus einen unabhängigen prädiktiven Faktor darstellt. So fand sich eine k-ras-Mutation in 27% der irinotecanrefraktären Patienten und war sowohl mit einer Resistenz gegenüber Cetuximab assoziiert (0 vs. 40% Responder unter den 24 Patienten mit k-ras-mutierten resp. den 65 Patienten mit k-ras-Wildtyp-exprimierenden Tumoren  $p<0,001$ ) als auch mit einem schlechteren Überleben (medianes PFS: 10,1 vs. 31,4 Wochen bei Patienten ohne Mutation  $p=0,0001$ ; medianes OS: 10,1 vs. 14,3 Monate bei Patienten ohne Mutation;  $p=0,026$ ) [731].

Der k-ras-Mutationsstatus ist ab August 2008 zulassungsrelevant. Nur Patienten mit einem Wildtyp-k-ras-exprimierenden Tumor sollen Cetuximab erhalten.

#### Panitumumab

##### Hintergrund

Panitumumab ist der erste vollständig humane monoklonale Antikörper, der an den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) bindet. Eine Wirksamkeitsstudie der Phase II bei 148 Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom (Dosis Panitumumab 2,5 mg/kg/Woche) zeigte bei 9% ein partielles Ansprechen auf die Therapie, bei 29% blieb die Erkrankung stabil. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 9 Monate, die mittlere Zeit bis zur Progression lag bei 14 Wochen [732]. Eine daraufhin durchgeführte multizentrische, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie umfasste 463 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Versagen einer zytostatischen Standardtherapie mit 5-FU/FS, Irinotecan und Oxaliplatin. Die Patienten wurden randomisiert einem Behandlungsarm mit Panitumumab zusammen mit bester supportiver Behandlung ( $n=231$ ) oder alleiniger bester supportiver Behandlung ( $n=232$ ) zugeteilt. Mit Panitumumab konnte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden (HR: 0,54; 95% CI, 0,44 – 0,66,  $p<0,0001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8 Wochen für Patienten, die mit Panitumumab behandelt wurden, im Gegensatz zu 7,3 Wochen bei alleiniger bester supportiver Care. 176 der Patienten, die zuvor einer alleinigen besten supportiven Therapie zugeteilt worden waren, erhielten nach der Progression ihres Tumorleidens im Cross-over Panitumumab [733]. Für 168 Patienten war der K-ras-Mutationsstatus erhältlich, 20 Patienten (12%) zeigten ein Ansprechen, bei 32% blieb die Erkrankung stationär. Die Wirksamkeit von Panitumumab war auf Tumore beschränkt, die keine k-ras-Mutation aufwiesen. Diese translationalen Untersuchungen wurden aktuell publiziert [734]. In den USA wurde Panitumumab im September 2006, in Europa im Dezember 2007 zugelassen. Die Zulassung ist auf Patienten mit Tumoren beschränkt, die ein Wildtyp-k-ras-Gen exprimieren und bei denen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecanhaltige Chemotherapieregime versagt haben (Drittlinientherapie).

### VII.5. Vorgehen beim Lokalrezidiv oder bei nicht hepatischer und nicht pulmonaler Fernmetastasierung

#### VII.5.1. Lokalrezidiv

Beim Rektumkarzinom-Rezidiv sollte, soweit noch keine Vorbehandlung (Radio[chemo]-Therapie) im Rahmen der Primäroperation erfolgte, diese nun primär favorisiert werden. Bei bereits

vorbehandelten Patienten und der Möglichkeit einer R0-Resektion kann primär operiert werden [735]. Bei bereits vorbehandelten Patienten und fraglicher R0-Resektibilität eines Rezidivs muss individuell und unter Berücksichtigung der Intensität der Vortherapie bezüglich eines multimodalen chirurgischen Vorgehens entschieden werden.

Beim lokoregionären Lymphknotenrezidiv beim Kolonkarzinom sollte – sofern möglich – der Versuch einer kurativen kompletten Resektion erfolgen [736].

### VII.5.2. Nicht hepatische oder nicht pulmonale Fernmetastasen

#### Empfehlung

*Peritonektomie und hypertherme abdominale Perfusion können bei nicht ausreichender Studienlage derzeit nicht empfohlen werden.*

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

#### Hintergrund

In einem ausgewählten Patientenkollektiv konnte nach zytoreduktiver Operation und nachfolgender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie ein Gesamtüberleben beobachtet werden, welches zwischen 12 und 32 Monaten variierte. Die Morbidität und Mortalität betrug 14–55% resp. 0–19% [737].

Eine 2003 publizierte randomisierte Studie verglich die zytoreduktive Operation mit nachfolgender HIPEC und systemischer Chemotherapie mit dem konventionellen Vorgehen einer alleinigen systemischen Chemotherapie mit 5-FU mit oder ohne palliative chirurgische Intervention. Beim primären Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich im Standardarm ein Intervall von 12,6 Monaten gegenüber 22,3 Monaten im experimentellen Arm ( $p=0,032$ ). Die behandlungsassoziierte Mortalität lag im experimentellen Arm bei 8% [738].

Dennoch bleibt ein solches Vorgehen Einzelfällen vorbehalten, eine generelle Empfehlung kann auf Grundlage dieser Daten nicht ausgesprochen werden.

Bei isolierten Knochenmetastasen sollte bei Schmerzsymptomatik eine lokale Strahlentherapie eingeleitet werden. Hierbei zeigte sich in einer Metaanalyse die Einzelhochdosistherapie der fraktionierten Therapie äquipotent [739]. Die Einzelhochdosistherapie sollte daher im Rahmen des gesamt-onkologischen Konzepts bevorzugt werden. Zusätzlich kann eine Biphosphonatgabe erfolgen. Bei Frakturgefährdung und drohender Querschnittslähmung ist eine Operation indiziert. Bei isolierten Hirnmetastasen sollte falls möglich eine operative Resektion erfolgen [740]. Bei Inoperabilität ist eine Strahlentherapie ggf. als stereotaktische Bestrahlung möglich [741].

**Tab. Anlage 1** Arbeitsgruppe IV – Koordinatoren und Mitglieder 2007/2008.

Themenkomplex IV	Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement
Koordinatoren: Prof. Dr. W. Schmitt	1. Medizinische Abteilung, Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum Neuperlach, München
Prof. Dr. J. F. Riemann	Medizinische Klinik C Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Mitglieder: Prof. Dr. G. Baretton	Institut für Pathologie Universitätsklinikum Dresden
PD Dr. S. Faiss	III. Medizinischen Abteilung Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg
Prof. Dr. H. E. Gabbert	Institut für Pathologie Universitätsklinikum Düsseldorf
S. In der Smitten	Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung DCCV-Bundesgeschäftsstelle Leverkusen
Prof. Dr. J. Mössner	Medizinische Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Leipzig
Prof. Dr. H. Neuhaus	Medizinische Klinik, Gastroenterologie Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
Dr. G. Pommer	Praxis für Gastroenterologie Oldenburg
Dr. C. Pox	Medizinische Universitätsklinik Knappschaftskrankenhaus, Ruhr-Universität Bochum
PD Dr. M. Reiser	Klinik für Innere Medizin Paracelsusklinik Marl
PD Dr. K. Schoppmeyer	Medizinische Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Leipzig
Dr. B. Schumacher	Medizinische Klinik Gastroenterologie Evangelisches Krankenhaus, Düsseldorf
Prof. Dr. Ch. Wittekind	Institut für Pathologie Universitätsklinikum Leipzig

**Tab. Anlage 2** Arbeitsgruppe VI – Koordinatoren und Mitglieder 2007/2008.

Themenkomplex VI	Adjuvante und neoadjuvante Therapie
Koordinatoren: Prof. Dr. R. Porschen	Klinik für Innere Medizin Klinikum Bremen-Ost
Prof. Dr. R. Sauer	Klinik für Strahlentherapie Universitätsklinikum Erlangen
Mitglieder: Dr. D. Arnold	Medizinische Klinik IV Universitätsklinikum Halle
Prof. Dr. W. Budach	Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
Dr. G. Folprecht	Medizinische Klinik I und Poliklinik Universitätsklinikum Dresden
Prof. Dr. M. Geißler	Klinik für Onkologie, Gastroenterologie und Allg. Innere Medizin, Städtische Kliniken Esslingen
PD Dr. R. D. Hofheinz	III. Medizinische Klinik Universitätsklinikum Mannheim
Prof. Dr. C. H. Köhne	Klinik für Hämatologie und Onkologie Klinikum Oldenburg
Prof. Dr. K. H. Link	Chirurgisches Zentrum Asklepios Paulinen Klinik Wiesbaden
Prof. Dr. C. Rödel	Klinik für Strahlentherapie Universitätsklinikum Frankfurt am Main
PD Dr. A. Reinacher-Schick	Medizinische Universitätsklinik Knappschaftskrankenhaus, Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. A. Tannapfel	Institut für Pathologie, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ruhr-Universität Bochum

**Tab. Anlage 3** Arbeitsgruppe VII – Koordinatoren und Mitglieder 2007/2008

Themenkomplex VII	Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation
Koordinatoren:	
Prof. Dr. H. J. Schmoll	Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Halle
PD Dr. U. Graeven	Medizinische Klinik I Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach
Mitglieder:	
Prof. Dr. W. O. Bechstein	Klinik für Allgemeinchirurgie Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Dr. K. Eichler	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Prof. Dr. V. Heinemann	Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München – Großhadern
Prof. Dr. T. Höhler	Medizinische Klinik I Prosper-Hospital, Recklinghausen
Dr. E. Kirchner	Klinik für Innere Medizin Wedau-Kliniken Duisburg
Dr. F. Overkamp	Onkologische Schwerpunktpraxis Recklinghausen
Prof. Dr. S. Petrasch	Klinik für Innere Medizin Wedau-Kliniken Duisburg
Prof. Dr. H.-R. Raab	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie Klinikum Oldenburg
Prof. Dr. W. Schmiegel	Medizinische Universitätsklinik Knappschaftskrankenhaus, Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. T. Seufferlein	Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm
Dr. T. Trarbach	Westdeutsches Tumorzentrum Uniklinikum Essen
Prof. Dr. U. Vanhöfer	Zentrum für Innere Medizin Kath. Marienkrankenhaus Hamburg
Prof. Dr. T. Vogl	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Frankfurt am Main

## Literatur

- 1 Schmiegel W et al. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge bei Risikopatienten – Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 49–76
- 2 Schmiegel W et al. S3-Guidelines Conference “Colorectal Carcinom” 2004. *Z Gastroenterol* 2004; 42 (10): 1129–1177
- 108 Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 555–560 (EBM-Grad: III b)
- 110 Imperiale TF et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 169–174 (EBM-Grad: III b)
- 123 Pickhardt PJ et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349 (23): 2191–2200 (EBM-Grad: I b)
- 281 Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2000
- 312 Kiesslich R et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124 (4): 880–888 (EBM-Grad: I b)
- 313 Rex DK et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (6): 1296–1308
- 314 Barclay RL et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2533–2541 (EBM-Grad: II b)
- 315 Simmons DT et al. Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (6): 965–971 (EBM-Grad: III b)
- 316 Lieberman D. A call to action – measuring the quality of colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2588–2589
- 317 Robertson DJ et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005; 129 (1): 34–41 (EBM-Grad: III b)
- 318 Hosokawa O et al. Invasive colorectal cancer detected up to 3 years after a colonoscopy negative for cancer. *Endoscopy* 2003; 35 (6): 506–510 (EBM-Grad: III b)
- 319 Bressler B et al. Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2004; 127 (2): 452–456 (EBM-Grad: III b)
- 320 Leaper M et al. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36 (6): 499–503 (EBM-Grad: III b)
- 321 Pabby A et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61 (3): 385–391 (EBM-Grad: III b)
- 322 Cotton PB et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *Jama* 2004; 291 (14): 1713–1719 (EBM-Grad: I b)
- 323 Rockey DC et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365 (9456): 305–311 (EBM-Grad: I b)
- 324 Halligan S et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237 (3): 893–904 (EBM-Grad: I a)
- 325 Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142 (8): 635–650 (EBM-Grad: I a)
- 326 Johnson CD et al. Comparison of the relative sensitivity of CT colonography and double-contrast barium enema for screen detection of colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (4): 314–321 (EBM-Grad: I b)
- 327 Purkayastha S et al. Magnetic resonance colonography versus colonoscopy as a diagnostic investigation for colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2005; 60 (9): 980–989 (EBM-Grad: II a)
- 328 Hartmann D et al. Colorectal polyps: detection with dark-lumen MR colonography versus conventional colonoscopy. *Radiology* 2006; 238 (1): 143–149 (EBM-Grad: II b)
- 329 Florie J et al. MR colonography with limited bowel preparation compared with optical colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Radiology* 2007; 243 (1): 122–131 (EBM-Grad: I b)
- 330 Morrin MM et al. Virtual colonoscopy: a kinder, gentler colorectal cancer screening test? *Lancet* 1999; 354 (9184): 1048–1049
- 331 Morrin MM et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (3): 303–311 (EBM-Grad: IV)
- 332 Neri E et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002; 223 (3): 615–619 (EBM-Grad: IV)
- 333 Hartmann D et al. Incomplete conventional colonoscopy: magnetic resonance colonography in the evaluation of the proximal colon. *Endoscopy* 2005; 37 (9): 816–820 (EBM-Grad: IV)
- 334 Arora A, Singh P. Colonoscopy in patients 80 years of age and older is safe, with high success rate and diagnostic yield. *Gastrointest Endosc* 2004; 60 (3): 408–413 (EBM-Grad: III b)
- 335 Karajeh MA, Sanders DS, Hurlstone DP. Colonoscopy in elderly people is a safe procedure with a high diagnostic yield: a prospective comparative study of 2000 patients. *Endoscopy* 2006; 38 (3): 226–230 (EBM-Grad: III b)
- 336 Hurlstone DP et al. The role of high-magnification-chromoscopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: a prospective “back-to-bac” endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (10): 2167–2173 (EBM-Grad: II b)
- 337 Hurlstone DP et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005; 37 (12): 1186–1192 (EBM-Grad: III b)
- 338 Lee JH et al. Detection of colorectal adenomas by routine chromoendoscopy with indigocarmine. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (6): 1284–1288 (EBM-Grad: II b)



- 339 *Hurlstone DP et al.* Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 2004; 53 (3): 376–380 (EBM-Grad: I b)
- 340 *Trecca A et al.* Advanced diagnostic tools: virtual colonoscopy and magnifying chromoendoscopy. *Tech Coloproctol* 2004; 8 (Suppl 2): s279–s282
- 341 *Lapalus MG et al.* Does chromoendoscopy with structure enhancement improve the colonoscopic adenoma detection rate? *Endoscopy* 2006; 38 (5): 444–448 (EBM-Grad: I b)
- 342 *Kudo S et al.* Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24 (9): 1081–1090
- 343 *Kiesslich R et al.* Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33 (12): 1001–1006 (EBM-Grad: VI b)
- 344 *Kudo S et al.* Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33 (4): 367–373 (EBM-Grad: III b)
- 345 *Brooker JC et al.* Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (3): 333–338 (EBM-Grad: I b)
- 346 *Eisen GM et al.* High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55 (6): 687–694 (EBM-Grad: IV)
- 347 *Tsuda S et al.* Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut* 2002; 51 (4): 550–555 (EBM-Grad: II b)
- 348 *Bianco MA et al.* Predictive value of magnification chromoendoscopy for diagnosing invasive neoplasia in nonpolypoid colorectal lesions and stratifying patients for endoscopic resection or surgery. *Endoscopy* 2006; 38 (5): 470–476 (EBM-Grad: IV)
- 349 *Kato S et al.* Magnifying colonoscopy as a non-biopsy technique for differential diagnosis of non-neoplastic and neoplastic lesions. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (9): 1416–1420 (EBM-Grad: III b)
- 350 *Hurlstone DP et al.* Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. *Colorectal Dis* 2004; 6 (5): 369–375 (EBM-Grad: II b)
- 351 *Hurlstone DP et al.* Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004; 53 (2): 284–290 (EBM-Grad: II b)
- 352 *Chiu HM et al.* A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut* 2007; 56 (3): 373–379 (EBM-Grad: II b)
- 353 *Dekker E et al.* Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007; 39 (3): 216–221 (EBM-Grad: II b)
- 354 *Su MY et al.* Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12): 2711–2716 (EBM-Grad: IV)
- 355 *Kiesslich R et al.* Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004; 127 (3): 706–713 (EBM-Grad: IV)
- 356 *Nivatvongs S.* Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies. *Dis Colon Rectum* 1986; 29 (12): 825–830 (EBM-Grad: IV)
- 357 *Reiertsen O et al.* Complications of fiberoptic gastrointestinal endoscopy – five years' experience in a central hospital. *Endoscopy* 1987; 19 (1): 1–6 (EBM-Grad: IV)
- 358 *Waye JD, Lewis BS, Yessayan S.* Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15 (4): 347–351 (EBM-Grad: IV)
- 359 *Waye JD, Kahn O, Auerbach ME.* Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6 (2): 343–377 (EBM-Grad: IV)
- 360 *Hsieh YH et al.* Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? A prospective, comparative study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (41): 1379–1382 (EBM-Grad: I b)
- 361 *Karita M, Cantero D, Okita K.* Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (9): 1421–1423 (EBM-Grad: IV)
- 362 *Kudo S et al.* Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21 (7): 694–701
- 363 *Heldwein W et al.* The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37 (11): 1116–1122 (EBM-Grad: III b)
- 364 *Di Giorgio P et al.* Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. *Endoscopy* 2004; 36 (10): 860–863 (EBM-Grad: I b)
- 365 *Dobrowolski S et al.* Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004; 18 (6): 990–993 (EBM-Grad: I b)
- 366 *Katsinelos P et al.* Endoloop-assisted polypectomy for large pedunculated colorectal polyps. *Surg Endosc* 2006; 20 (8): 1257–1261 (EBM-Grad: IV)
- 367 *Paspatis GA et al.* A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12): 2805; quiz 2913 (EBM-Grad: I b)
- 368 *Shioji K et al.* Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57 (6): 691–694 (EBM-Grad: I b)
- 369 *Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS.* Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994; 40 (4): 458–462
- 370 *Hui AJ et al.* Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59 (1): 44–48 (EBM-Grad: IV)
- 371 *Yousfi M et al.* Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (9): 1785–1789 (EBM-Grad: III b)
- 372 *Ernst A et al.* Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006; 129 (3): 734–737 (EBM-Grad: IV)
- 373 *Hurlstone DP et al.* A prospective analysis of extended endoscopic mucosal resection for large rectal villous adenomas: an alternative technique to transanal endoscopic microsurgery. *Colorectal Dis* 2005; 7 (4): 339–344 (EBM-Grad: IV)
- 374 *Gondal G et al.* Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia. *Endoscopy* 2005; 37 (12): 1193–1197 (EBM-Grad: IV)
- 375 *Waye JD et al.* Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1988; 83 (2): 120–122
- 376 *O'Brien MJ et al.* The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98 (2): 371–379
- 377 *Nusko G et al.* Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12 (5): 267–271
- 378 *Bond JH.* Clinical relevance of the small colorectal polyp. *Endoscopy* 2001; 33 (5): 454–457
- 379 *Arumugam PJ et al.* Severe dysplastic lesions in the colon – how aggressive should we be? *Colorectal Dis* 2002; 4 (5): 345–347
- 380 *Gschwantler M et al.* High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (2): 183–188 (EBM-Grad: IV)
- 381 *Burton S et al.* Reliability of pre-operative biopsies in the histological grading of colorectal adenocarcinomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85 (1): 23–25 (EBM-Grad: IV)
- 382 *Jass JR.* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50 (1): 113–130
- 383 *Makinen MJ.* Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50 (1): 131–150
- 384 *Deinlein P et al.* Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma. *Pathologe* 2003; 24 (5): 387–393 (EBM-Grad: III a)
- 385 *Hermanek P.* Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects. *Endoscopy* 1983; 15: 158–161
- 386 *Kikuchi R et al.* Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 (12): 1286–1295

- 387 Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (5): 628–634 (EBM-Grad: IV)
- 388 Fruhmorgen P et al. Endoscopic Therapy of Early Colorectal Cancer (pT1) – A Prospective Study. *Z Gastroenterol* 2003; 41 (8): 703–710,
- 389 Fruhmorgen P et al. Kolorektale Polypen, in Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen. 2000: 127–134
- 390 Okabe S et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg* 2004; 8 (8): 1032–1039; discussion 1039 – 1040 (EBM-Grad: IV)
- 391 Yamamoto S et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (58): 998–1000 (EBM-Grad: : IV)
- 392 Hassan C et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (8): 1588–1596 (EBM-Grad: III b)
- 393 Ueno H et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (2): 385–394 (EBM-Grad: III b)
- 394 The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (6 Suppl): S3–S43
- 395 Nascimbeni R et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (2): 200–206 (EBM-Grad: IV)
- 396 Seitz U et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004; 47 (11): 1789–1796; discussion 1796 – 1797 (EBM-Grad: IV)
- 397 Provenzale D et al. Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. *Ann Intern Med* 1990; 113: 760–763 (EBM-Grad: IV)
- 398 Rex DK et al. Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. *Gastroenterology* 1992; 102: 317–319 (EBM-Grad: IV)
- 399 Sciallero S et al. Distal hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas: results from a multicentric study of colorectal adenomas. *Gastrointest Endosc* 1997; 46 (2): 124–130 (EBM-Grad: IV)
- 400 Koide N et al. A case of hyperplastic polyposis of the colon with adenocarcinomas in hyperplastic polyps after long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34 (6): 499–502 (EBM-Grad: IV)
- 401 Bressler B et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 96–102 (EBM-Grad: III b)
- 402 Sawhney MS et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006; 131 (6): 1700–1705 (EBM-Grad: IV)
- 403 Winawer SJ et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130 (6): 1872–1885
- 404 Higaki S et al. Long-term follow-up of large flat colorectal tumors resected endoscopically. *Endoscopy* 2003; 35 (10): 845–849 (EBM-Grad: IV)
- 405 Regula J et al. Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study. *Endoscopy* 2003; 35 (3): 212–218 (EBM-Grad: IV)
- 406 Seitz U et al. Long-term results of endoscopic removal of large colorectal adenomas. *Endoscopy* 2003; 35 (8): S41–S44 (EBM-Grad: IV)
- 407 Boix J et al. Endoscopic removal of large sessile colorectal adenomas: is it safe and effective? *Dig Dis Sci* 2007; 52 (3): 840–844 (EBM-Grad: IV)
- 408 Baron JA et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 891–899 (EBM-Grad: I b)
- 409 Benamouzig R et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 328–336
- 410 Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 879–880
- 411 Arber N et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355 (9): 885–895
- 412 Baron JA et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131 (6): 1674–1682 (EBM-Grad: I b)
- 413 Bertagnolli MM et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355 (9): 873–884 (EBM-Grad: I b)
- 414 Bresalier RS et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1092–102 (EBM-Grad: I b)
- 415 Solomon SD et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1071–1080 (EBM-Grad: I b)
- 416 Psaty BM, Potter JD. Risks and benefits of celecoxib to prevent recurrent adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355 (9): 950–952
- 417 Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003548 (EBM-Grad: I a)
- 421 NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990; 264 (11): 1444–1450
- 513 Compton C et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88 (7): 1739–1757
- 519 Le Voyer TE et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2912–2919
- 527 Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 3992–3998
- 528 Lonardi S, Stefani M, Jirillo A, Ghiotto C et al. Benefit of fluorouracil and folinic acid adjuvant in colon cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. *J Clin Oncol* 2006; 24 (No 18S): 13564
- 529 Sargent DJ et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345 (15): 1091–1097
- 530 Popescu RA et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2412–2418
- 531 Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H et al. Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Administered Bimonthly in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (25): 4085–4091 (EBM-Grad: I b)
- 532 Fata F et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma: a 10-year experience of the Geisinger Medical Center. *Cancer* 2002; 94 (7): 1931–1938
- 533 Francini G et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 106 (4): 899–906
- 534 O'Connell MJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 246–250,
- 535 Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (1): 35–41
- 536 Gill S et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22 (10): 1797–1806 (EBM-Grad: I a)
- 537 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345 (8955): 939–944
- 538 Figueredo A et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1997; 1 (5): 379–392
- 539 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17 (5): 1356–1363
- 540 Mamounas E et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17 (5): 1349–1355
- 541 Benson 3rd AB et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (16): 3408–3419 (EBM-Grad: I a)
- 542 Quasar Collaborative G et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370 (9604): 2020–2029 (EBM-Grad: I b)
- 543 de Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, in-

- cluding survival, with a median follow-up of six years. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4007
- 544 *Moertel CG et al.* Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13 (12): 2936–2943
- 545 *Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA.* Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85 (10): 1437–1443
- 546 *Schrag D et al.* Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 3999–4005
- 547 *Merkel S et al.* High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001; 92 (6): 1435–1443
- 548 *Petersen VC et al.* Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002; 51 (1): 65–69
- 549 *Morris M et al.* Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. *Br J Surg* 2006; 93 (7): 866–871 (EBM-Grad: IV)
- 550 *Burdy G et al.* Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (11): 1682–1688
- 551 *Jestin P et al.* Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg* 2005; 92 (1): 94–100 (EBM-Grad: IV)
- 552 *McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ.* The impact of blood loss, obstruction and perforation on survival in patients undergoing curative resection for colon cancer. *Br J Surg* 2006; 93 (4): 483–488 (EBM-Grad: IV)
- 553 *Caplin S et al.* For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998; 83 (4): 666–672
- 554 *George S et al.* Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists. *Br J Cancer* 2006; 95 (7): 841–847 (EBM-Grad: II b)
- 555 *Chen SL, Bilchik AJ.* More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006; 244 (4): 602–10 (EBM-Grad: IV)
- 556 *Moertel CG et al.* Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322 (6): 352–358
- 557 *Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH.* Prognostic grouping: the next step in tumor classification. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116 (5): 513–516
- 558 *Martinez-Lopez E et al.* Allelic loss on chromosome 18q as a prognostic marker in stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114 (6): 1180–1187
- 559 *Ogunbiyi OA et al.* Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colon cancer is a prognostic indicator. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 427–433
- 560 *Jernvall P et al.* Loss of heterozygosity at 18q21 is indicative of recurrence and therefore poor prognosis in a subset of colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999; 79 (5–6): 903–908
- 561 *Font A et al.* Prognostic value of K-ras mutations and allelic imbalance on chromosome 18q in patients with resected colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (4): 549–557
- 562 *Diep CB et al.* Genetic tumor markers with prognostic impact in Dukes' stages B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 820–829
- 563 *Carethers JM et al.* Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114 (6): 1188–1195
- 564 *Lanza G et al.* Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (15): 2359–2367 (EBM-Grad: II c)
- 565 *Sinicroppe FA et al.* Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006; 131 (3): 729–737 (EBM-Grad: II c)
- 566 *Araujo SE et al.* DNA ploidy status and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis of published data. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 (11): 1800–1810 (EBM-Grad: I a)
- 567 *Ribic CM et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (3): 247–257
- 568 *Elsaleh H, Iacopetta B.* Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1 (2): 104–109
- 569 *Andre T et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2343–2351 (EBM-Grad: I b)
- 570 *Kuebler JP et al.* Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25 (16): 2198–2204 (EBM-Grad: I b)
- 571 *Schmoll HJ et al.* Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25 (1): 102–109 (EBM-Grad: I b)
- 572 *Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al.* PETACC 3, Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23 (No 16S): 8
- 573 *Ychou M, Raoul J-L, Douillard J et al.* For the GI Group of the FNCLCC and the FFCD. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23 (No 16S): 3502
- 574 *Saltz LB et al.* Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3456–3461 (EBM-Grad: I b)
- 575 *Twelves C et al.* Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2696–2704 (EBM-Grad: I b)
- 576 *Lembersky BC et al.* Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13): 2059–2064 (EBM-Grad: I b)
- 577 *Sakamoto J et al.* Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004; 22 (3): 484–92 (EBM-Grad: I a)
- 578 *Andre T, Quinaux E, Louvet C et al.* GERCOR, Updated results at 6 year of the GERCOR C96.1 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFufol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23 (No 16S): 3522
- 579 *Carrato A, Kohne C, Bedenne L et al.* for AIO/CAO, FFCD, TTD, EORTC, Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24 (No 18S): 3563
- 580 *Andre T et al.* Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2896–2903 (EBM-Grad: I b)
- 581 *Arkenau HAT, Rettig K, Porschen R.* Adjuvant chemotherapy in curative resected colon carcinoma: 5-fluorouracil/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20 (3): 258–261 (EBM-Grad: I b)
- 582 *Chau I et al.* A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (4): 549–557 (EBM-Grad: I b)
- 583 *Poplin EA et al.* Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 1819–1825 (EBM-Grad: I b)
- 584 *O'Connell MJ et al.* Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 295–300.
- 585 *Haller DG et al.* Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8671–8678 (EBM-Grad: I b)
- 586 *Engelen SM, Beets GL, Beets-Tan RG.* Role of preoperative local and distant staging in rectal cancer. *Onkologie* 2007; 30 (3): 141–145 (EBM-Grad: III a)
- 587 *Beets-Tan RG et al.* Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357 (9255): 497–504



- 588 *MERCURY Study Group*. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243 (1): 132–139 (EBM-Grad: I b)
- 589 *Junginger T et al*. Rectal carcinoma: is too much neoadjuvant therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication. *Zentralbl Chir* 2006; 131 (4): 275–284
- 590 *Smith N, Brown G*. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 20–31
- 591 *Kapiteijn E et al*. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 (9): 638–646
- 592 *Rodel C, Sauer R*. Neoadjuvant radiotherapy and radiochemotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005; 165: 221–230
- 593 *Peeters KC et al*. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246 (5): 693–701 (EBM-Grad: I b)
- 594 *Folkesson J et al*. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23 (24): 5644–5650 (EBM-Grad: I b)
- 595 *Baxter NN, Garcia-Aguilar J*. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (8): 1014–1020 (EBM-Grad: IV)
- 596 *Rengan R et al*. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4905–4912 (EBM-Grad: IV)
- 597 *Colorectal Cancer Collaborative Group*. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358 (9290): 1291–1304
- 598 *Camma C et al*. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Jama* 2000; 284 (8): 1008–1015
- 599 *Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L*. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36 (6): 564–572
- 600 *Sauer R et al*. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1731–1740 (EBM-Grad: I b)
- 601 *Marijnen CA et al*. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 1847–1858 (EBM-Grad: II b)
- 602 *Peeters KC et al*. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 6199–6206
- 603 *Sebag-Montefiore D, Steele R, Quirke P et al*. For the NCRI colorectal cancer study group and CRO7 participants. Routine short course preop radiotherapy or selective post-op chemoradiotherapy for resectable rectal cancer? Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. *J Clin Oncol* 2006; 24 (No 18S): 3511
- 604 *Bujko K et al*. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72 (1): 15–24 (EBM-Grad: I b)
- 605 *Bujko K et al*. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93 (10): 1215–1223 (EBM-Grad: I b)
- 606 *Marijnen CA et al*. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19 (7): 1976–1984
- 607 *Bosset JF et al*. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (11): 1114–1123 (EBM-Grad: I b)
- 608 *Gerard JP et al*. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFC9203. *J Clin Oncol* 2006; 24 (28): 4620–4625 (EBM-Grad: I b)
- 609 *Rodel C, Sauer R*. Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2007; 183 (5): 227–235
- 610 *Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma*. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. *N Engl J Med* 1985; 312 (23): 1465–1472
- 611 *Krook JE et al*. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324 (11): 709–715
- 612 *Merkel S, Mansmann U, Siassi M et al*. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 298–304
- 613 *Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al*. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 386–396
- 614 *Marijnen CA et al*. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (5): 1311–1320
- 615 *O'Connell MJ et al*. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502–507
- 616 *Smalley SR et al*. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006; 24 (22): 3542–3547 (EBM-Grad: I b)
- 617 *Tepper JE et al*. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control – final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20 (7): 1744–1750
- 618 *Lee JH et al*. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20 (7): 1751–1758
- 619 *Kim BITK, Lee J et al*. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: A final report. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4050
- 620 *Rodel C, Sauer R*. Radiotherapy and concurrent radiochemotherapy for rectal cancer. *Surg Oncol* 2004; 13 (2–3): 93–101
- 621 *Akasu T et al*. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36 (4): 237–244 (EBM-Grad: I b)
- 622 *Collette LBJ, den Dulk M et al*. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379–4386 (EBM-Grad: III b)
- 623 *Lehnert TKH, Duck M et al*. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 241–243
- 624 *Saito Y et al*. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124 (5): 1007–1013
- 625 *Pfannschmidt J et al*. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126 (3): 732–739
- 626 *Lee WS et al*. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22 (6): 699–704 (EBM-Grad: III b)
- 627 *Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H*. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 (1): 324–338 (EBM-Grad: II a)
- 628 *Poston GJ et al*. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (28): 7125–7134 (EBM-Grad: II a)
- 629 *Nordlinger B et al*. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie*. *Cancer* 1996; 77 (7): 1254–1262
- 630 *Fong Y et al*. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3): 938–946
- 631 *Scheele J et al*. Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? *Chirurg* 2001; 72 (5): 547–560
- 632 *Kato T et al*. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (10 Suppl): S22–S31
- 633 *Fong YFJ, Sun RL, Brennan MF et al*. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analy-



- sis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230 (3): 309–318; discussion 318–321
- 634 *Joyce DL et al.* Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006; 141 (12): 1220–1226; discussion 1227 (EBM-Grad: II b)
- 635 *Selzner M et al.* Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240 (6): 1027–1034; discussion 1035–1036 (EBM-Grad: II b)
- 636 *Amthauer H et al.* Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions. *Nuklearmedizin* 2006; 45 (4): 177–184 (EBM-Grad: II b)
- 637 *Taylor RA, Turoto S, Akhurst TJ et al.* Evaluation with positron emission tomography before hepatic resection for metastatic colorectal cancer improves survival in patients with a high clinical risk score. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2007*; Abstract No: 240
- 638 *Nordlinger B et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9617): 1007–1016 (EBM-Grad: I b)
- 639 *Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE.* Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 2038–2048 (EBM-Grad: I a)
- 640 *Lorenz M et al.* Prospective pilot study of neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin in resectable liver metastases of colorectal cancer. Analysis of 42 neoadjuvant chemotherapies. *Zentralbl Chir* 2003; 128 (2): 87–94
- 641 *Wein A et al.* Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-Fluorouracil as 24-hour infusion, folinic acid and oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer. *Oncology* 2003; 64 (2): 131–138
- 642 *Gruenberger B et al.* Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (11): 1830–1835 (EBM-Grad: II b)
- 643 *Langer B, Bleiberg H, Labianca B et al.* Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 21 (No 18S): 592
- 644 *Mitry E, Fields A, Bleiberg H et al.* Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer. A meta-analysis of two randomized trials. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2006; 24 (No 18S): 3524
- 645 *Portier G et al.* Multicentre randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFC4 ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31): 4976–4982 (EBM-Grad: II a)
- 646 *Parks R et al.* Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (5): 753–761; discussion 761–763 (EBM-Grad: III b)
- 647 *Figueras J et al.* Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88 (7): 980–985
- 648 *Scheithauer W et al.* Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Bmj* 1993; 306 (6880): 752–755
- 649 *Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. J Clin Oncol* 1992; 10 (6): 904–911
- 650 *Mattioli R et al.* High activity and reduced neurotoxicity of bi-fractionated oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin for elderly patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (7): 1147–1151 (EBM-Grad: IV)
- 651 *Feliu J et al.* XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94 (7): 969–975 (EBM-Grad: IV)
- 652 *Sastre J et al.* Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3545–3551 (EBM-Grad: II b)
- 653 *Barrueco J, Marshall J, Mitchell E et al.* Safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in mCRC patients > 65 years compared with those > 65: THE BICC-C STUDY. *ASCO ANNUAL MEETING PROCEEDINGS. J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4076
- 654 *Folprecht G, Seymour M, Saltz L et al.* Irinotecan/Fluorouracil Combination in First-Line Therapy of Older and Younger Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Combined Analysis of 2,691 Patients in Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1443–1451 (EBM-Grad: I a)
- 655 *Grothey A et al.* Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22 (7): 1209–1214 (EBM-Grad: IV)
- 656 *Giacchetti S et al.* Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10 (6): 663–669
- 657 *Falcone A et al.* Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1670–1676 (EBM-Grad: I b)
- 658 *Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I.* Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4000
- 659 *Van Cutsem E, Lang I, D'haens G et al.* KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2008; 26 (No 18S): 2
- 660 *Folprecht G et al.* Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16 (8): 1311–1319 (EBM-Grad: I a)
- 661 *Souglakos J et al.* FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs. FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94 (6): 798–805 (EBM-Grad: I b)
- 662 *Saltz LB et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 2013–2019 (EBM-Grad: I b)
- 663 *Aloia T et al.* Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31): 4983–4990 (EBM-Grad: IV)
- 664 *Vauthey JN et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13): 2065–2072 (EBM-Grad: II b)
- 665 *Benoist S et al.* Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3939–3945 (EBM-Grad: IV)
- 666 *Solbiati LLT, Goldberg SN et al.* Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159–166
- 667 *Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al.* Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002; 225: 367–377
- 668 *Kerr D, McArdle C, Ledermann J et al.* Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 368–373
- 669 *Gray B et al.* Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (12): 1711–1720
- 670 *Lim L et al.* A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005; 5: 132 (EBM-Grad: II c)

- 671 Mancini R *et al.* A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. *In Vivo* 2006; 20 (6A): 711–714 (EBM-Grad: IV)
- 672 Welsh JS, Kennedy AS, Thomadsen B. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (Suppl 2): S62–S73 (EBM-Grad: III a)
- 673 Koopman M *et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9582): 135–142 (EBM-Grad: I b)
- 674 Schmoll HJ, Sargent D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007; 370 (9582): 105–107
- 675 Seymour MT *et al.* Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9582): 143–152 (EBM-Grad: I b)
- 676 Dy GK *et al.* Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3469–3474 (EBM-Grad: IV)
- 677 Petrelli N *et al.* The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol* 1989; 7 (10): 1419–1426
- 678 Poon MA *et al.* Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7 (10): 1407–1418
- 679 Lokich JJ *et al.* A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989; 7 (4): 425–432
- 680 de Gramont A *et al.* Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15 (2): 808–815
- 681 Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 301–308
- 682 Clarke DE, Raffin TA. Infectious complications of indwelling long-term central venous catheters. *Chest* 1990; 97 (4): 966–972
- 683 Prandoni P *et al.* Treatment of deep venous thrombosis by fixed doses of a low-molecular-weight heparin (CY216). *Haemostasis* 1990; 20 (Suppl 1): 220–223
- 684 Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21 (19): 3665–3675
- 685 Liu G *et al.* Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 110–115
- 686 Borner MM *et al.* Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38 (3): 349–358
- 687 Twelves C *et al.* A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (2): 239–245 (EBM-Grad: II b)
- 688 Van Cutsem E *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (21): 4097–4106 (EBM-Grad: I b)
- 689 Hoff PM *et al.* Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2282–2292 (EBM-Grad: I b)
- 690 Van Cutsem E *et al.* Oral capecitabine vs. intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90 (6): 1190–1197 (EBM-Grad: I a)
- 691 Kohne CH *et al.* Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 308–317
- 692 de Gramont A *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (16): 2938–2947
- 693 Giacchetti S *et al.* Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (22): 3562–3569 (EBM-Grad: I b)
- 694 Giacchetti S *et al.* Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 136–147 (EBM-Grad: I b)
- 695 Douillard JY *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1041–1047 (EBM-Grad: I b)
- 696 Kohne CH *et al.* Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4856–4865 (EBM-Grad: I b)
- 697 Saltz LB *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000; 343 (13): 905–914
- 698 Tournigand C *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229–237 (EBM-Grad: I b)
- 699 Colucci G *et al.* Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4866–4875 (EBM-Grad: I b)
- 700 Goldberg RM *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (1): 23–30 (EBM-Grad: I b)
- 701 Goldberg RM *et al.* Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21): 3347–3353 (EBM-Grad: I b)
- 702 Comella P *et al.* Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFAFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann Oncol* 2005; 16 (6): 878–886 (EBM-Grad: I b)
- 703 Diaz-Rubio E *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27): 4224–4230 (EBM-Grad: I b)
- 704 Porschen R *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27): 4217–4223 (EBM-Grad: I b)
- 705 Cassidy J *et al.* Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 2006–2012 (EBM-Grad: I b)
- 706 Fuchs CS *et al.* Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (30): 4779–4786 (EBM-Grad: I b)
- 707 Kohne CH *et al.* Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *EORTC study 40015. Ann Oncol* 2008; 19 (5): 920–926 (EBM-Grad: I b)
- 708 Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Freier W *et al.* Comparable safety and response rate with bevacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC): A randomized phase II study of the

- AIO GI tumor study group. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2007; 25 (No 18S): 4034
- 709 *Kabbinavar FF et al.* Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005; 23 (16): 3697–3705 (EBM-Grad: I b)
- 710 *Hurwitz H et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335–2342 (EBM-Grad: I b)
- 711 *Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al.* Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2007; 25 (No 18S): 4035
- 712 *Folprecht G et al.* Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. Ann Oncol 2006; 17 (3): 450–456 (EBM-Grad: IV)
- 713 *Tournigand C et al.* OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. J Clin Oncol 2006; 24 (3): 394–400 (EBM-Grad: I b)
- 714 *Maindault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B et al.* Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2007; 25 (No 18S): 4013
- 715 *Maughan TS et al.* Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2003; 361 (9356): 457–464 (EBM-Grad: I b)
- 716 *Labianca RIF, Cortesi E et al.* Italian Group for the Study of Digestive Tract Can. Alternating versus continuous “FOLFIR” in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized “GISCA” trial. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2006; 24 (No 18S): 3505
- 717 *Cunningham D et al.* Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352 (9138): 1413–1418 (EBM-Grad: I b)
- 718 *Rougier P et al.* Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352 (9138): 1407–1412 (EBM-Grad: I b)
- 719 *Rothenberg ML et al.* Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. J Clin Oncol 2003; 21 (11): 2059–2069 (EBM-Grad: I b)
- 720 *Cunningham D et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351 (4): 337–345 (EBM-Grad: I b)
- 721 *Sobrero AF, Fehrenbacher L, Maurel J et al.* EPIC: Randomized Phase III trial of Cetuximab plus Irinotecan after Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 2311–2319 (EBM-Grad: I b)
- 722 *Giantonio BJ et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25 (12): 1539–1544 (EBM-Grad: I b)
- 723 *Rothenberg ML MN, Butts C et al.* Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2007; 25 (No 18S): 4031
- 724 *Eng C, Maurel J, Scheithauer W et al.* Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2007; 25 (No 18S): 4003
- 725 *Rao S et al.* Phase II study of capecitabine and mitomycin C as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2004; 91 (5): 839–843 (EBM-Grad: IV)
- 726 *Chong G et al.* Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. Br J Cancer 2005; 93 (5): 510–514 (EBM-Grad: IV)
- 727 *Lim DH et al.* Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2005; 56 (1): 10–14 (EBM-Grad: IV)
- 728 *Alliot C.* Capecitabine and mitomycin C in patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. Br J Cancer 2006; 94 (6): 935–936; author reply 937
- 729 *Lenz HJ et al.* Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. J Clin Oncol 2006; 24 (30): 4914–4921 (EBM-Grad: II c)
- 730 *Jonker DJ, Karapetis CS, O’Callaghan J et al.* Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2040–2048 (EBM-Grad: I b)
- 731 *Lievre A et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2008; 26 (3): 374–379 (EBM-Grad: IV)
- 732 *Hecht JR et al.* Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Cancer 2007; 110 (5): 980–988 (EBM-Grad: IV)
- 733 *Van Cutsem E et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25 (13): 1658–1664 (EBM-Grad: I b)
- 734 *Amado R, Wolf M, Peeters M.* Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1626–1634 (EBM-Grad: IV)
- 735 *Lehnert TGM.* Posterior pelvic exenteration in locoregional recurrence of rectal carcinoma – indications, technique and outcome. Chirurg 2001; 72: 1393–1401
- 736 *Shibata D, Paty P, Guillem JG et al.* Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2002; 45: 795–801
- 737 *Koppe MJ, Boerman O, Oyen WJ et al.* Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. Ann Surg 2006; 243 (2): 212–222 (EBM-Grad: III a)
- 738 *Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al.* Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3737–3743
- 739 *Wu JS, Wong R, Johnston M et al.* Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 594–605
- 740 *Farnell GF, Buckner J, Cascino TL et al.* Brain metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors. Cancer 1996; 78: 711–716
- 741 *Schoeggl A, Kitz K, Reddy M et al.* Stereotactic radiosurgery for brain metastases from colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2002; 17: 150–155