

Kolorektales Karzinom

Version 3.0 – September 2025

AWMF-Registernummer: 021-007OL

Leitlinie (Langversion)

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

Wesentliche Neuerungen

Es wurden insgesamt drei Kapitel neu geschaffen, die vorher in anderen Kapiteln subsumiert wurden:

- Kapitel 8: Pathologie
- Kapitel 12: Supportivtherapie
- Kapitel 13: Rehabilitation und Tertiärprävention

Dadurch konnten andere Kapitel verschlankt werden.

Zu den Kapiteln im Einzelnen:

Das **Kapitel 5 „Risikogruppen – hereditäres/familiäres Kolorektales Karzinom“** wurde komplett überarbeitet und neu strukturiert. Die Empfehlungen bzgl. der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurden zugunsten der entsprechenden Leitlinien gestrichen. Es finden sich Empfehlungen zur diagnostischen Abklärung und zum Screening von hereditären/familiären Kolorektalen Karzinomen sowie zum Umgang mit dem Screening der Angehörigen dieser Patientengruppe ([Empfehlung 5.2](#), [Empfehlung 5.3](#), [Empfehlung 5.4](#), [Empfehlung 5.5](#), [Empfehlung 5.6](#), [Empfehlung 5.7](#), [Empfehlung 5.10](#), [Empfehlung 5.15](#), [Empfehlung 5.30](#), [Empfehlung 5.31](#), [Empfehlung 5.34](#)). Im Speziellen wurden erstmalig auch Empfehlungen für Patienten mit zystischer Fibrose erstellt [Empfehlung 5.40](#), [Empfehlung 5.41](#).

Im **Kapitel 6 "Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement"** wurden zwei Empfehlungen bzgl. der Klassifikation von resezierten Polypen [Empfehlung 6.4](#) und bzgl. des Kontrollintervalls nach zwar endoskopisch-makroskopisch vollständiger, histologisch aber nicht sicher vollständiger Abtragung [Empfehlung 6.20](#) neu hinzugefügt. Außerdem wurden Statements ergänzt, die die alleinige tiefe Submukosainvasion von T1-Karzinomen [Empfehlung 6.10](#) sowie das Kontrollintervall nach Indexkoloskopie [Empfehlung 6.22](#) betreffen.

Das **Kapitel 7 „Präoperative Diagnostik und Therapie“** weist mit [Empfehlung 7.13](#) und [Empfehlung 7.31](#) zwei neue Empfehlungen auf, die die Sicherheitsabstände bei der TME und den Umgang mit ersten Kolonkarzinomen von pathogenen MSH6- oder PMS2-Anlageträgern umfassen.

Im neuen **Kapitel 8 „Pathologie“** sind besonders die Empfehlungen zur Bestimmung einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) bei erstdiagnostizierten Kolorektalen-Karzinomen zu erwähnen [Empfehlung 8.6](#), [Empfehlung 8.7](#). Neben weiteren neuen Empfehlungen wird Stellung bezogen zur Analyse seltener molekularer Alterationen [Empfehlung 8.11](#), [Empfehlung 8.12](#) sowie zur Liquid Biopsy [Empfehlung 8.13](#), [Empfehlung 8.14](#), [Empfehlung 8.15](#).

Das **Kapitel 9 „Adjuvante und neoadjuvante Therapie“** erfuhr eine neue Strukturierung mit Unterteilung in die adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie des Kolonkarzinoms sowie in die adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms. Unter anderem sind hier besonders die neuen Empfehlungen zu den Themen neoadjuvante Therapie des Kolonkarzinoms [Empfehlung 9.16](#), [Empfehlung 9.17](#) und Therapievorgehen bei Tumoren des oberen, mittleren und unteren Rektumdrittels [Empfehlung 9.20](#), [Empfehlung 9.21](#), [Empfehlung 9.24](#), [Empfehlung 9.25](#) sowie (totaler) neoadjuvanter Therapie des Rektumkarzinoms ggf. gefolgt von einer adjuvanten Therapie [Empfehlung 9.22](#), [Empfehlung 9.23](#), [Empfehlung 9.28](#), [Empfehlung 9.34](#), [Empfehlung 9.35](#),

[Empfehlung 9.36](#) hervorzuheben. Außerdem wird in einem Unterpunkt der Sonderfall des MSI-H/dMMR Status beleuchtet ([Empfehlung 9.29](#)).

Im **Kapitel 10 „Therapie bei Metastasierung und in der Palliation“** wurde das Vorgehen vor Therapieeinleitung neu und detailliert festgelegt [Empfehlung 10.1](#), [Empfehlung 10.2](#), [Empfehlung 10.3](#), [Empfehlung 10.4](#), [Empfehlung 10.5](#), [Empfehlung 10.6](#), [Empfehlung 10.7](#). Im Anschluss fand eine neue Unterteilung in Therapieempfehlungen für den Fall einer primär resektablen Erkrankung [Empfehlung 10.8](#), [Empfehlung 10.9](#), [Empfehlung 10.10](#), [Empfehlung 10.11](#) sowie für eine Erkrankung mit nicht resektablen Metastasen [Empfehlung 10.12](#), [Empfehlung 10.13](#), [Empfehlung 10.15](#), [Empfehlung 10.16](#), [Empfehlung 10.17](#), [Empfehlung 10.19](#), [Empfehlung 10.21](#) statt. Die Empfehlung zur HIPEC findet sich fortan im Kapitel 7 „Präoperative Diagnostik und Therapie“ unter [Empfehlung 7.28](#), während die Empfehlung zu SIRT/TARE unter [Empfehlung 10.24](#) zu finden ist.

Im neuen **Kapitel 12 "Supportivtherapie"** werden nun Empfehlungen zu den Themen Psychoonkologie [Empfehlung 12.1](#), [Empfehlung 12.2](#), [Empfehlung 12.3](#), [Empfehlung 12.4](#), [Empfehlung 12.5](#) Ernährungstherapie [Empfehlung 12.6](#), [Empfehlung 12.7](#), [Empfehlung 12.8](#), [Empfehlung 12.9](#), [Empfehlung 12.10](#) und Bewegungstherapie [Empfehlung 12.11](#), [Empfehlung 12.12](#) abgebildet. Auch das Handling von komplementärmedizinischen Maßnahmen [Empfehlung 12.13](#), [Empfehlung 12.14](#), [Empfehlung 12.15](#) und der Einsatz der Palliativmedizin [Empfehlung 12.16](#), [Empfehlung 12.17](#) wird detailliert ausgeleuchtet.

Ebenfalls wurde das **Kapitel 13 „Rehabilitation und Tertiärprävention“** neu in die Leitlinie aufgenommen. Hier finden sich nun neue Empfehlungen zu Diagnose, Stadieneinteilung und Therapie des Low anterior resection syndrome (LARS) [Empfehlung 13.2](#).

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	10
1.1 Herausgeber	10
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	10
1.3 Finanzierung der Leitlinie	10
1.4 Kontakt.....	10
1.5 Zitierweise	10
1.6 Besonderer Hinweis	11
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	11
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	12
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	13
1.9.1 Koordination.....	13
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	13
1.9.3 Arbeitsgruppen.....	17
1.9.4 Patientenbeteiligung	18
1.9.5 Methodische Begleitung	18
1.10 Abkürzungsverzeichnis	19
2 Einführung	27
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	27
2.1.2 Adressaten	28
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	28
2.2 Grundlagen der Methodik	29
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	29
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	34
2.2.3 Statements	35
2.2.4 Expertenkonsens (EK)	35
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	35
3 Prävention asymptomatische Bevölkerung	38
3.1 Lebensgewohnheiten.....	38

3.2	Ernährungsempfehlungen.....	39
3.3	Mikronährstoffe	41
3.4	Medikamente	42
4	Vorsorge/Früherkennung asymptotische Bevölkerung	45
4.1	Vorsorge-/Früherkennungs-Alter.....	45
4.2	Untersuchungsverfahren für die Darmkrebsfrüherkennung/-vorsorge.....	45
4.2.1	Endoskopische Verfahren	46
5	Risikogruppen – hereditäres/familiäres Kolorektales Karzinom	56
5.1	Definition der Risikogruppen	56
5.2	Allgemeine Empfehlungen für alle Risikogruppen	58
5.2.1	Erhebung der Familienanamnese.....	58
5.2.2	Diagnostische Abklärung bei Verdacht auf monogen erbliche Tumorprädisposition	59
5.2.3	Expertenzentren	64
5.3	Primärprävention.....	64
5.4	Früherkennungs-Empfehlungen für die einzelnen Risikogruppen:	65
5.4.1	Risikogruppe 1: Gesicherte Anlageträger für eine monogen erbliche Tumorprädisposition mit erhöhtem Risiko für KRK (Lynch-Syndrom; gastrointestinale/kolorektale Polyposis)	65
5.4.2	Risikogruppe 2: Personen mit klinischem oder molekularpathologischem Verdacht auf eine monogen erbliche Tumorprädisposition oder mit klinisch gesicherter Polyposis, jedoch ohne Nachweis einer ursächlichen Keimbahn-Mutation	83
5.4.3	Risikogruppe 3: Personen mit einer auffälligen Familien-Anamnese hinsichtlich Polypen/Darmkrebs ohne Verdacht auf eine monogen erbliche Tumordisposition	85
5.4.4	Risikogruppe 4: Personen mit einer anderen, zum KRK disponierenden Grunderkrankung	87
5.5	Anhang: Abbildungen und Tabellen des TK 5.....	89
5.5.1	Algorithmus: Genetische Diagnostik und Vorsorge	89
5.5.2	Spigelman-Klassifikation	93
6	Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement.....	94
6.1	Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik von Polypen und kolorektalen Karzinomen	94
6.2	Polypektomiedurchführung	97
6.2.1	Endoskopische Resektion.....	97

6.3	Histologische Untersuchung	104
6.4	Vorgehen bei pT1-Karzinomen.....	110
6.5	Polypenmanagement (Nachsorge)	112
6.6	Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen.....	120
7	Präoperative Diagnostik und Chirurgie	121
7.1	Einleitung.....	121
7.2	Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen	121
7.3	Definition Interdisziplinäre Tumorkonferenz	122
7.4	Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik	123
7.4.1	Endoskopische Diagnostik	123
7.4.2	Bildgebende Verfahren.....	124
7.4.3	Tumormarker	129
7.4.4	Spezielle Diagnostik beim Rektumkarzinom	130
7.5	Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel.....	132
7.5.1	Intraoperatives Staging	132
7.5.2	Radikalchirurgische Therapie des Kolonkarzinoms	133
7.5.3	Radikalchirurgische Therapie des Rektumkarzinoms.....	136
7.5.4	Stoma-Anlage.....	144
7.5.5	Lokale Operationsverfahren des Rektumkarzinoms.....	147
7.6	Laparoskopische Chirurgie	149
7.7	Sondersituationen	151
7.7.1	Chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose	151
7.7.2	Multiviszzerale Resektion.....	151
7.7.3	Mehrfachkarzinome des Kolorektums.....	152
7.7.4	Notfaloperationen	152
7.7.5	Resektion von Lebermetastasen	152
7.7.6	Ausgedehnte Fernmetastasierung und asymptomatischer Primärtumor.....	153
7.7.7	Karzinome auf dem Boden eines hereditären kolorektalen Karzinoms ohne Polyposis (HNPCC).....	154
7.7.8	Karzinome auf dem Boden einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)	154
8	Pathologie	155
8.1	Histopathologische Diagnostik	155
8.1.1	Pathologische Biopsie-Diagnostik	155

8.1.2	Postoperative pathohistologische Diagnostik.....	155
8.1.3	Anzahl zu entfernender Lymphknoten (LK)	156
8.1.4	Bedeutung der Angabe der Qualität des TME-Präparats	158
8.1.5	Bedeutung des Abstands vom zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM-Klassifikation) beim Rektumkarzinom	159
8.2	Molekularpathologische Diagnostik	161
8.2.1	Bestimmung des Mikrosatelliten-Status.....	161
8.2.2	(ALL) RAS- und BRAF-Diagnostik.....	164
8.2.3	Stellenwert der Rebiopsie	167
8.2.4	Analyse seltener molekularer Alterationen.....	168
8.3	Liquid-Biopsy.....	170
9	Adjuvante und neoadjuvante Therapie	175
9.1	Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms	175
9.1.1	Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen	175
9.1.2	UICC-Stadium III	177
9.1.3	Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie	178
9.1.4	UICC-Stadium II	179
9.1.5	UICC-Stadium II mit Risikofaktoren	180
9.1.6	Chemotherapie-Protokolle	185
9.2	Neoadjuvante Therapie des Kolonkarzinoms.....	194
9.3	Perioperative und organerhaltende Therapie beim Rektumkarzinom.....	195
9.3.1	Präambel	195
9.3.2	Neoadjuvante und organerhaltende Therapie im unteren und mittleren Rektumdrittel (MSS)	197
9.3.3	Neoadjuvante Therapie im oberen Rektumdrittel (MSS)	210
9.3.4	Generelle Aspekte zur neoadjuvanten und organerhaltenden Therapie über alle Risikogruppen (MSS)	212
9.3.5	Sonderfall MSI-H/dMMR-Status.....	216
9.4	Adjuvante Therapie	216
9.4.1	Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach präoperativer Radio-/Radiochemotherapie	216
9.4.2	Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms bei primärer Operation (ohne Vorbehandlung)	218
9.4.3	Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach TNT.....	220
9.4.4	Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach neoadjuvanter Chemotherapie	221

10	Therapie bei Metastasierung und in der Palliation	222
10.1	Allgemeine Behandlungsstrategie	223
10.2	Resektable Metastasierung	226
10.3	Nicht resektable Metastasen	229
10.3.1	Patienten in gutem Allgemeinzustand	230
10.3.2	Patienten in reduziertem Allgemeinzustand.....	233
10.3.3	Dauer der Erstlinientherapie.....	234
10.4	Zweitlinientherapie.....	238
10.5	Therapie in späteren Linien	240
11	Nachsorge.....	242
11.1	Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium I–III	242
11.2	Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium I bis III.....	243
11.3	Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge	244
11.3.1	Anamneseerhebung	244
11.3.2	Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA).....	244
11.3.3	Sonografie	245
11.3.4	Endosonografie.....	245
11.3.5	Röntgen–Thorax Untersuchung.....	246
11.3.6	Computertomografie	246
11.4	Koloskopie	246
11.5	Zeitlicher Ablauf der Nachsorge.....	248
11.6	Altersbegrenzung der Nachsorge.....	248
11.7	Sonderfälle.....	248
12	Supportivtherapie	249
12.1	Psychoonkologie, Ernährungstherapie, Komplementärtherapie, Palliativmedizin	249
12.1.1	Psychoonkologie.....	249
12.2	Ernährungstherapie.....	252
12.3	Bewegungstherapie	256
12.4	Komplementärmedizin	257
12.4.1	Komplementäre und alternative Medizin.....	257
12.4.2	Alternative Heilmethode.....	259

12.5	Palliativversorgung	260
13	Rehabilitation und Tertiärprävention	263
13.1	Rehabilitation nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms	263
13.2	Tertiärprävention	268
13.2.1	Versorgungskontinuität und Fortführung der gesundheitsförderlichen Aktivitäten nach Akuttherapie und Rehabilitation	268
13.2.2	Tertiärprävention: Physikalische Aktivität, Ernährung	269
14	Forschungsfragen	270
15	Qualitätsindikatoren	278
16	Anhang	290
16.1	UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms	290
16.2	Amsterdam Kriterien	291
16.3	Revidierte Bethesda-Kriterien	291
17	Tabellenverzeichnis	292
18	Abbildungsverzeichnis	294
19	Literaturverzeichnis	295

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung und Aktualisierung dieser Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Kolorektales Karzinom, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 021-0070L <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt/Ärztin und Patient und ggf. der Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

Gender-Disclaimer

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur

Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, welche über die folgenden Seiten zugänglich ist:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>)
- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>)
- Beteiligte Fachgesellschaften (z. B. <https://www.dgvs.de/leitlinien/onkologie/kolorektales-karzinom/>)
- Guidelines International Network (<https://www.g-i-n.net/>)

Darüber hinaus wird die Langversion dieser Leitlinie in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht werden.

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie, die ebenfalls über obenstehende Webseiten abrufbar sind:

- Kurzversion
- Leitlinienreport
- Separater Evidenzbericht und Evidenztabelle
- Englische Version (wird derzeit aktualisiert)

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Webseiten abrufbar sein.

Die Leitlinie ist zudem in der App und im Leitlinien-Hub des Leitlinienprogramms Onkologie einsehbar.



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Matthias Ebert

II. Medizinische Klinik Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Ernährungsmedizin

Medizinische Fakultät Mannheim

Universität Heidelberg

Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3

68167 Mannheim

PD Dr. med. Christian P. Pox

Medizinische Klinik

Krankenhaus St. Joseph-Stift

Schwachhauser Heerstr. 54

28209 Bremen

Wissenschaftliche Assistenz: Dr. med. Stephanie Reichermeier (DGVS)

Leitliniensekretariat: Dipl.-Troph. Lars Klug (DGVS-Geschäftsstelle)

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 1 sind die an der Ersterstellung und Aktualisierung beteiligten Fachgesellschaften und anderen Organisationen sowie die jeweils benannten Fachexperten/Fachexpertinnen aufgelistet. In Tabelle 2 sind die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen aufgelistet.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	Prof. Dr. Matthias Miederer
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Stefan Rolf Benz
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Dr. Annika Kurreck Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick Prof. Dr. Alexander Stein
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)	Michael Höckel
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	PD Dr. Reiner Caspari Dr. Jürgen Körber

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Dr. Bernd Oliver Maier Dr. Parvis Sadjadian
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Viktoria Mathies
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Emmanouil Fokas
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Alexander Stein
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Jens Neumann
Assoziation Chirurgische Onkologie	Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer Prof. Dr. Carolin Tonus
Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Hendrik Bläker Prof. Dr. Andreas Jung Prof. Dr. Jens Neumann
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	PD Dr. Dr. Lena Conradi Prof. Dr. Alois Fürst Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer Prof. Dr. Robert Grützmann PD Dr. Kia Homayounfar Prof. Dr. Beate Rau PD Dr. Dipl.-Phys. Anjali A. Röth Prof. Dr. Thomas Schiedeck Prof. Dr. Sigmar Stelzner Prof. Dr. Tim Vilz
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Dr. Günther Egidi Dr. Thomas Maibaum
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Prof. Dr. Hermann Brenner
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Diana Rubin
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Ulrike Denzer Prof. Dr. Matthias Ebert Prof. Dr. Ulrich Graeven

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Dr. Robert Hüneburg Dr. Dietrich Hüppe PD Dr. Christine Koch Prof. Dr. Frank Kolligs Prof. Dr. Leopold Ludwig Prof. Dr. Johann Ockenga PD Dr. Christian Pox Dr. Andreas Probst Dr. Stefanie Reichermeier Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Stefan Aretz Dr. Verena Steinke-Lange
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Dirk Arnold Prof. Dr. Volker Heinemann Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz Prof. Dr. Claus-Henning Köhne Prof. Dr. Sebastian Stintzing Prof. Dr. Oliver Waidmann
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Matthias Ebert
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	Prof. Dr. Markus Juchems Prof. Dr. Andreas Mahnken
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Prof. Dr. Stefan Holdenrieder Prof. Dr. Michael Neumaier
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	Prof. Dr. Stefan Post
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Hojjat Ahmadzadehfar
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Philipp Lenz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Hendrik Bläker Prof. Dr. Andreas Jung Prof. Dr. Jens Neumann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Cihan Gani PD Dr. Gunther Klautke Prof. Dr. Claus Rödel

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	PD Dr. Holger Hass
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Dr. Christian Hillert Prof. Dr. Josef Menzel
Deutsche ILCO	Erich Grohmann Maria Hass
Deutsche Morbus Crohn/Colitis Ulcerosa Vereinigung (DCCV)	Dr. Frank Dannel
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Markus Juchems Prof. Dr. Andreas Mahnken Prof. Dr. Kristina Ringe Prof. Dr. Thomas J. Vogl
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Dr. Joachim Reibetanz Dr. Thomas Wehkopf Dr. Maria Willis
Methodik, Koordination	Dr. Markus Follmann Celia Inselmann PD Dr. Petra Lynen Jansen Dipl.-Troph. Lars Klug Dr. Cathleen Muche-Borowski Dr. Monika Nothacker Dr. Nadine Steubesand Dipl. Biologe Gregor Wenzel
Semi-Colon, Familienhilfe Darmkrebs	Nicola Reents
Stiftung Lebensblicke	Prof. Dr. Jürgen F. Riemann

Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) wurde zur Mitarbeit eingeladen, nahm jedoch keine Mandatierung vor. Durch die Beteiligung der Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) war sichergestellt, dass genügend Vertretende mit chirurgischer Expertise in der Leitliniengruppe vertreten sind. Die Felix Burda Stiftung musste eine Beteiligung an der Leitlinienaktualisierung aus kapazitären Gründen absagen.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste (MD) beratend beteiligt.

1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 1: Prävention asymptomatische Bevölkerung (Kapitel 3)	Prof. Dr. Johann Ockenga Dr. Thomas Maibaum, Dr. Stefanie Reichermeier, Prof. Dr. Jürgen F. Riemann, Prof. Dr. Diana Rubin
AG 2: Vorsorge/Früherkennung asymptomatische Bevölkerung (Kapitel 4)	Prof. Dr. Frank Kolligs Prof. Dr. Hermann Brenner, Dr. Günther Egidi, Prof. Dr. Michael Neumaier, Prof. Dr. Kristina Ringe
AG 3: Risikogruppen (Kapitel 5)	Prof. Dr. Stefan Aretz, Dr. Robert Hüneburg Dr. Frank Dannel, Dr. Günther Egidi, Prof. Dr. Alois Fürst, Prof. Dr. Jens Neumann, Nicola Reents, Dr. Verena Steinke-Lange
AG 4: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement (Kapitel 6)	Dr. Dietrich Hüppe, Dr. Andreas Probst Prof. Dr. Hendrik Bläker, Prof. Dr. Ulrike Denzer, PD Dr. Dipl.-Phys. Anjali A. Röth
AG 5: Präoperative Diagnostik und operative Therapie (Kapitel 7)	PD Dr. Christine Koch, Prof. Dr. Thomas Schiedeck Prof. Dr. Hojjat Ahmadzadehfar, Prof. Dr. Dirk Arnold, Prof. Dr. Cihan Gani, Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer, Erich Grohmann, Maria Hass, Dr. Christian Hillert, Prof. Dr. Markus Juchems, Prof. Dr. Andreas Jung, Prof. Dr. Josef Menzel, Prof. Dr. Michael Neumaier, Prof. Dr. Stefan Post, Prof. Dr. Carolin Tonus, Prof. Dr. Tim Vilz, Dr. Maria Willis
AG 6: Pathologie (Kapitel 8)	Prof. Dr. Jens Neumann Prof. Dr. Dirk Arnold, Prof. Dr. Hendrik Bläker, Dr. Annika Kurreck, Prof. Dr. Michael Neumaier, Dr. Verena Steinke-Lange, Prof. Dr. Sebastian Stintzing
AG 7: Neoadjuvante und adjuvante Therapie (Kapitel 7)	Prof. Dr. Claus Rödel, Prof. Dr. Thomas Seufferlein Dr. Christian Hillert, Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Prof. Dr. Stefan Holdenrieder, Prof. Dr. Matthias Miederer, Prof. Dr. Beate Rau, Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Prof. Dr. Sigmar Stelzner, Prof. Dr. Thomas J. Vogl

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 8: Therapie bei Metastasierung und in der Palliation (Kapitel 10)	Prof. Dr. Ulrich Graeven, Prof. Dr. Claus-Henning Köhne Prof. Dr. Emmanouil Fokas, Prof. Dr. Volker Heinemann, Dr. Christian Hillert, Prof. Dr. Stefan Holdenrieder, PD Dr. Kia Homayounfar, Michael Höckel, PD Dr. Gunther Klautke, Prof. Dr. Philipp Lenz, Prof. Dr. Andreas Mahnken, Prof. Dr. Beate Rau
AG 9: Nachsorge (Kapitel 11)	Prof. Dr. Leopold Ludwig PD Dr. Reiner Caspari, Prof. Dr. Robert Grützmann, PD Dr. Holger Hass, Dr. Christian Hillert, Prof. Dr. Stefan Holdenrieder, Dr. Jürgen Körber, Dr. Thomas Maibaum, Prof. Dr. Oliver Waidmann
AG 10: Psychoonkologie, Supportiv- und Komplementärtherapie, Palliativmedizin, Rehabilitation (Kapitel 12 und 13)	Prof. Dr. Diana Rubin PD Dr. Reiner Caspari, Erich Grohmann, PD Dr. Holger Hass, Maria Hass, Dr. Jürgen Körber, Dr. Bernd Oliver Maier, Viktoria Mathies, Prof. Dr. Alexander Stein
AG 11: Forschungsfragen (Kapitel 14)	Prof. Dr. Matthias Ebert PD Dr. Dr. Lena Conradi, Prof. Dr. Stefan Holdenrieder, Prof. Dr. Sebastian Stintzing
AG 12: Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren (Kapitel 15)	PD Dr. Christian Pox Prof. Dr. Stefan Rolf Benz, Erich Grohmann, Maria Hass, Michael Höckel, Dr. Stefanie Reichermeier, Prof. Dr. Carolin Tonus, Dr. Thomas Wehkopf
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Frau Maria Hass und Erich Grohmann (Deutsche ILCO), Nicola Reents (Netzwerk Semi-Colon) sowie Dr. Frank Dannel (Deutsche Morbus Crohn/Colitis Ulcerosa Vereinigung – DCCV) waren an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt und nahmen mit eigenem Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil.

1.9.5 Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF), Berlin

- Dr. Markus Follmann, MPH, MSc (OL-Office), Berlin
- Dipl. Soz. Wiss. Thomas Langer (OL-Office), Berlin
- Dipl.-Biol. Gregor Wenzel (OL-Office) Berlin

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. Nadine Steubesand (CGS), Kiel
- Celia Inselmann, (CGS), Kiel
- Torsten Karge (CGS), Berlin
- Dr. med. Martin Utzig (DKG Geschäftsstelle), Berlin
- Dipl.-Troph. Lars Klug (DGVS Geschäftsstelle), Berlin

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ADR	Adenomdetektionsrate
AFAP	Attenuierte FAP
AHB	Anschlussheilbehandlung
APV	Allgemeine Palliativversorgung
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: Area Under the Curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMI	Body-Mass-Index
BRAF	rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B
BSC	Best Supportive Care
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
cCR	Complete clinical response (vollständige klinische Remission)
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CoI	Interessenkonflikt (Conflict of Interest)
CRM	Circumferential resection margin

Abkürzung	Erläuterung
CS	Cowden-Syndrom
CT	Computertomographie
CTC	CT-Kolonographie
ddPCR	Droplet digital polymerase chain reaction
DFMO	Difluormethylornithin
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DRV	Deutsche Rentenversicherung
ECOG/ ECOG Performance Status	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EK	Expertenkonsens
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (engl. Epidermal Growth Factor Receptor)
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
EPCAM	Epitheliales Zelladhäsionsmolekül (Engl.: Epithelial cell adhesion molecule)
ESD	Endoskopische Submukosa-Dissektion
ETS	erbliche (hereditäres) Tumorsyndrom
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FISH	Floureszenz-in-situ Hybridisierung
FOBT	Fäkaler Occulter Bluttest
FOLFOX	Chemotherapie-Regimen mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Grade of recommendation

Abkürzung	Erläuterung
Gy	Gray
HGD	Hochgradige Dysplasie
HGIEN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
HIAC	hepatische intraarterielle Chemotherapie
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
HR	Hazard Ratio
HRQL	Health related quality of life
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
iFOBT	immunologische fäkale Okkultbluttest
iFOBT/FIT	Immunologischer FOBT
IHC	Immunhistochemische Untersuchung
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
LITT	laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LS	Lynch-Syndrom
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
MDCT	Multi-detector Computed Tomography
MLH1	MutL Homolog 1 Gen
MMR	Mismatch-repair Gen
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz

Abkürzung	Erläuterung
mPOM	Multimodales perioperatives Managementkonzept
MRD	Minimal residual disease
MSA	Mikrosatellitenanalyse
MSCT	Mehrzeilen-CT
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)
MSI-L	Mikrosatelliteninstabilität gering (low)
MSS	Mikrosatellitenstabilität
MWA	Mikrowellenablation
NBI	Narrow-Band Imaging
NGS	Next generation sequencing
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OL	Leitstelle Onkologie der DKG
OR	Quotenverhältnis (engl. Odds-Ratio)
ORR	Overall response rate
OS	Gesamtüberleben / overall survival
PCI	Peritoneal cancer index
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PHTS	PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom
PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PMS	Mismatch Repair Endonuklease
PPV	Positiv prädiktiver Wert (engl.: positive predictive value)

Abkürzung	Erläuterung
QoL	Lebensqualität / Quality of Life
RAS	rat sarcoma
RCT	Randomized Controlled Trial
RFA	Radiofrequenzablation
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie (engl.: radiotherapy)
RO	Resektion im Gesunden
SIR	Standardisierte Inzidenzrate
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SPV	Spezialisierte Palliativversorgung
SR	Systematische Übersichtsarbeit
SSA	Sessiles serratiertes Adenom
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TME	totale mesorektale Exzision
TSA	Traditionelles serratiertes Adenom
UICC	Union international contre le cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO	World Health Organization / Welt-Gesundheitsorganisation
WT	Wildtyp
5-FU	5-Fluorouracil
ACT	Adjuvante Chemotherapie
APC	Adenomatöse Polyposis coli-Gen

Abkürzung	Erläuterung
APV bzw. S(A)PV-Team	Allgemeine bzw. Spezialisierte (ambulante) Palliativversorgung
AR	Anschlussrehabilitation
ATZ	anale Transitionszone
AZ	Allgemeinzustand
BRAF-Mutation	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
cCR, ncCR	(nahezu) klinische Komplettremission
CDR	Clinical Data Repository
CJP	Kolon-J Pouch
CRM	zirkumferentielle Resektionsgrenze
CRS	zytoreduktive chirurgische Intervention
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA
eFTR	Endoskopische Vollwandresektion
EMVI	Infiltration extramuraler Gefäße
FJP	familiäre juvenile Polyposis
FS	Folinsäure
gFOBT	Guajak-basierte chemische Tests
HNPCC	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
HRA	Hochrisiko Adenom
HRQoL	Health-related quality of life
HSP	Heißschlingenpolypektomie
IPAA	Proktokolektomie mit analer Pouch-Anastomose
IRA	ileorektaler Anastomose
KSP	Kaltschlingenpolypektomie
LARS	Low anterior resection syndrome

Abkürzung	Erläuterung
LJ	Lebensjahr
M2-PK	M2 Pyruvat-Kinase
MDCT	Mehrzeilen-Computertomographie
mKRK	metastasierten Kolorektalkarzinom
MLH1	eine Komponente des DNA Mismatch-Reparatursystems
MRC	MR-Kolonographie
MRD	minimalen Resterkrankung
MRF	Mesorektale Faszie
mSEPT9	methyliertes Septin 9
MSH2	Tumorsuppressorgen
MSH6	Mismatch-Reparatur-Protein
MUTYH-Varianten	ein Gen
NLR	Neutrophilen-zu-Lymphozyten Verhältnis
pCR	pathological complete response
POLD/POLD1	NTHL1-assoziierte Polyposis, die Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis
PPV	positiver prädiktiver Wert / positive predictive value
PS	Performance Status
RASmut	RAS-Mutation
RASwt	RAS-Wildtyp
RFI	Rezidiv-freies Intervall
RT/RChT	neoadjuvante Kurzzeit-Radiotherapie oder Radiochemotherapie
SCA	gerade Anastomose
SEA	Seit-zu-End-Anastomose

Abkürzung	Erläuterung
SIR	standardized incidence ratio (dt.: standardisiertes Inzidenzverhältnis)
SMIC	submukosainvasives Karzinom
SPS	Serratiertes Polyposis-Syndrom
SRBT	Sterotaktische Body Radio-Therapie
SSL	sessile serratierte Läsion
STROBE-Statement	STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology
TAR	Tiefe anteriore Resektion
TCP	Koloplastie-Pouch
TEM	transanale endoskopische Mikrochirurgie
TNT	totale neoadjuvante Therapie
UFT	Uracil-Fluorouracil-Folinsäure
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (eng.: Union for International Cancer Control)
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
W&W	Watch&Wait
ZE	Zangenektomie

2 Einführung

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist es, evidenzbasierte Empfehlungen zu allen Aspekten von Darmkrebs von der Prävention über das Screening, zur Therapie bis zur Nachsorge zu geben, um hierdurch die Versorgung von Darmkrebspatienten im Erwachsenenalter in Deutschland zu verbessern.

Das Kolorektale Karzinom (KRK) ist mit etwa 55.000 Neuerkrankungen (2022) und ca. 23.000 Todesfällen (2022) pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren. Circa jede neunte Krebserkrankung in Deutschland tritt im Kolorektum auf, wobei zwei Drittel der Neuerkrankungen das Kolon betreffen. Sowohl die Anzahl der Neuerkrankungen als auch die Mortalität sind seit 2003 rückläufig. Beim KRK handelt es sich meist um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, so liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen bei 75 Jahren und bei Männern bei 71 Jahren [\[1\]](#).

Die Leitlinie ist in zehn Themenkomplexe (TK) gegliedert:

- TK AG 1: Prävention asymptomatische Bevölkerung (siehe Kapitel 3)
- TK AG 2: Früherkennung/Vorsorge asymptomatische Bevölkerung (siehe Kapitel 4)
- TK AG 3: Risikogruppen – hereditäres/familiäres Kolorektales Karzinom (siehe Kapitel 5)
- TK AG 4: Endoskopie – Durchführung und Polypenmanagement (siehe Kapitel 6)
- TK AG 5: Präoperative Diagnostik und Chirurgie (siehe Kapitel 7)
- TK AG 6: Pathologie (siehe Kapitel 8)
- TK AG 7: Adjuvante und neoadjuvante Therapie (siehe Kapitel 9)
- TK AG 8: Therapie bei Metastasierung und in der Palliation (siehe Kapitel 10)
- TK AG 9: Nachsorge (siehe Kapitel 11)
- TK AG 10: Supportivtherapie – Psychoonkologie, Ernährungstherapie, Komplementärtherapie, Palliativmedizin (siehe Kapitel 12, 13)

Um die Empfehlungen auf dem neuesten Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse zu halten, wird die Leitlinie seitdem in enger Zusammenarbeit mit der AWMF regelmäßig aktualisiert (2004 komplett, 2008 die Themenkomplexe IV, VI und VII und 2011/2012 die Themenkomplexe I, II, III, V und VIII sowie einzelne Abschnitte aus IV, VI und VII). 2017 erfolgte eine vollständige Überarbeitung der Leitlinie.

Die aktuelle Leitlinienversion 3.01 wurde im Vergleich zur vorhergehenden Leitlinienversion 2.01 komplett überarbeitet.

Im Aktualisierungsprozess 2024 legte die Leitliniengruppe fest, dass u.a. zu folgenden Fragen Stellung genommen werden sollte:

- Wann sollte nach Abtragung von sessilen serratierten Adenomen eine Kontrollkoloskopie erfolgen?
- Wann sollte nach Abtragung von 1 oder 2 Adenomen < 1 cm ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie eine Kontrollkoloskopie erfolgen?
- Bis zu welchem zeitlichen Abstand nach einer Operation eines Kolonkarzinoms sollte eine adjuvante Chemotherapie begonnen werden?

- Welcher Patient mit einem Rektumkarzinom sollte neoadjuvant behandelt werden?
- Besteht eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Therapie des Rektumkarzinoms?
- Wie ist der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach R0-Resektion von Lebermetastasen?
- Wie ist der Nutzen einer Kombinationstherapie mit einem EGFR-Antikörper bzw. mit einem VEGF-pathway Inhibitor in der Firstline-Therapie?

Entsprechend dieser Fragestellungen wurden alle Empfehlungen auf Aktualität überprüft und gegebenenfalls nach systematischer (evidenzbasierte/Statements Empfehlungen) oder individueller (konsensbasierte Empfehlungen/Statements) Literaturrecherchen überarbeitet.

2.1.2 Adressaten

Die Empfehlungen dieser Leitlinie richten sich an alle Personen, die in der Prävention, Diagnostik und Therapie des Kolorektalen Karzinoms in der primärärztlichen oder spezialärztlichen Versorgung tätig sind und schließt sowohl den ambulanten als auch den stationären Sektor ein. Im Besonderen adressiert sie die Ärzteschaft der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

Sie soll entsprechend der Definition einer Leitlinie zur Entscheidungsfindung für Ärzte und Patienten bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, 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.

Darüber hinaus soll sie als Kooperationspartner die Ärzteschaft aller Versorgungs- und Fachbereiche im Gesundheitswesen, Berufsverbände, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen, Qualitätssicherungseinrichtungen und -projekte auf Bundes- und Länderebene (z.B. KoQK, ADT, IQWiG, GEKID, IQTIG), gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene, Zertifizierungseinrichtungen (z. B. OnkoZert), Kostenträger, sowie die (Fach-)Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise dienen.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt 3 Jahre bis zum 31. Mai 2028. Im Sinne einer "living guideline" sind regelmäßige Aktualisierungen der gesamten Leitlinie vorgesehen. Unmittelbar im Anschluss an die Veröffentlichung der v3.01 wird noch 2025 ein 2. Aktualisierungszyklus gestartet. Sollte in der Zwischenzeit dringender Änderungsbedarf bestehen, können Überarbeitungen von einzelnen Empfehlungen/Theemen erfolgen und gesondert als Amendment dokumentiert werden.

In den Empfehlungskästen ist jeweils das Datum der letzten Überarbeitung aufgeführt.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können über kolorektales-karzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Leitliniensekretariat

DGVS Geschäftsstelle

Dipl.-Troph. Lars Klug

Olivaer Platz 7

10707 Berlin

E-Mail: kolorektales-karzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Das methodische Vorgehen richtete sich nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf-leitlinien.de>) und ist im [Leitlinienreport](#) zu dieser Leitlinie dargestellt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Webseiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom>) und der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation der Stärke der Evidenz (LOE, Level of Evidence) der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in untenstehenden Tabellen aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 bzw. – bei den modifizierten und neuen, evidenzbasierten Empfehlungen dieser Leitlinie – von 2011 verwendet (beides verfügbar unter www.cebm.net). Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Bei Empfehlungen, welche auf Leitlinien-Adaptationen basieren, wurde die Stärke der Evidenz aus diesen Leitlinien übernommen.

Tabelle 4: Klassifikation der Evidenzstärke nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/ symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/ symptom prevalence study
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts” “	All or none case-series
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/ symptom prevalence study
				or "first principles"

* By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.

" Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)

"_i See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.

§ Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.

§§ By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.

§§§ Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.

" " " An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.

"_i"_i Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.

" " " " Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.

” ” ” “ Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.

** Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are ‘significant’.

*** By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in < 80 % of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.

**** Good follow-up in a differential diagnosis study is > 80 %, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1– 6 months acute, 1 – 5 years chronic

Tabelle 5: Klassifikation der Evidenzstärke nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2011)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/ symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts” “	All or none case-series
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/ symptom prevalence study
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

Tabelle 6: Klassifikation der Konsensusstärke

Konsensusstärke	Beschreibung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht – entsprechend dem AWMF-Regelwerk – eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [[Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Regelwerk Leitlinien](#)].

Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend der in Tabelle 6 dargestellten Kategorien den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Kapitel 2.3.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 7) die sich auch in der sprachlichen Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsens wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 7.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation, der Deutschen Krebshilfe (DKH). Die Mittel der DKH wurden für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenz eingesetzt.

Wir danken allen Mandatsträgern und Experten für die ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an der Aktualisierung der S3-Leitlinie. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom>) aufgeführt.

Die Erklärungen von Interessen wurde mit dem geltenden AWMF-Formblatt zu Beginn des Projektes digital von den Mitgliedern im AWMF Interessenerklärung online Portal erfasst. Unmittelbar vor der 1. Konsensuskonferenz wurden die Mitglieder der Leitliniengruppe erneut gebeten, Ihre Interessenerklärung zu aktualisieren. Die Offenlegung der Interessenerklärung war für die Leitlinienarbeit sowie die Teilnahme an der Konsensuskonferenz bzw. die Wahrnehmung des Stimmrechts obligat.

Die Interessenerklärungen wurden von den Leitlinien-Koordinatoren, Professor Ebert und Dr. Pox, und von Frau Dr. Nothacker (AWMF) gesichtet und gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert. Der Vorschlag zum Interessenkonflikt-Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz mit allen beteiligten Experten diskutiert, konsentiert und umgesetzt.

Die Interessenerklärungen der Leitlinien-Koordinierenden sowie von Frau Dr. Nothacker (AWMF) wurden ebenfalls durch dieses Dreier-Gremium bewertet und erfolgte jeweils unabhängig voneinander.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine

Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen oder die Übernahme einer AG-Leitungsposition zur Folge.

Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Als Interessenkonflikt wurde jeweils finanzielle Beziehungen zu den Herstellern gewertet. Für diese Aktualisierung wurden im Bereich der medikamentösen Therapie (Immuntherapien – z. B. Astrazeneca, Bristol Myers Squibb, etc.) und den operativen Verfahren Abstimmungen mit Stimmenthaltungen von Personen mit moderaten Interessenkonflikten bzw. Doppelabstimmung (mit und ohne COI) durchgeführt. Bei unterschiedlichen Ergebnissen der Doppelabstimmung wurden für die Angabe der Konsensstärke immer die Ergebnisse der Abstimmung ohne COI zu Grunde gelegt.

Bei keinem der Experten wurden hohe Interessenkonflikte durch Eigentümerinnen-Interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) festgestellt, die zu einem Ausschluss aus der Leitliniengruppe geführt hätten.

Die Gefahr der Beeinflussung durch Interessenkonflikte bei der Leitlinienaktualisierung wurde u. a. auch dadurch reduziert, dass für die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur für die festgelegten Themen externe, unabhängige Experten beauftragt wurden. Die formale Konsensbildung, sowie die Erstellung in interdisziplinären Arbeitsgruppen sind weitere Maßnahmen, um eine kommerzielle Einflussnahme – z. B. durch die Industrie – zu reduzieren bzw. auszuschließen.

Die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur erfolgte ausnahmslos durch externe Methodiker, die sämtlich keine finanziellen Verbindungen zu Unternehmen der Gesundheitswirtschaft hatten. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung bei der systematischen Literaturrecherche durch externe Methodiker erfolgten, die sämtlich keine finanziellen Verbindungen zu Unternehmen der Gesundheitswirtschaft hatten. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung der Leitlinie bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme.

Die offengelegten, detaillierten Informationen zu den einzelnen Interessenerklärungen sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der Leitliniengruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden sind als tabellarische

Zusammenfassung in Tabelle 9 des Leitlinienreports zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom>) dargestellt.

3 Prävention asymptomatische Bevölkerung

3.1 Lebensgewohnheiten

3.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms sollten regelmäßig körperliche Aktivitäten empfohlen werden.	
Level of Evidence 2a	[2] , [3]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Personen mit regelmäßiger körperlicher Aktivität (physical activity) haben ein niedrigeres Risiko für kolorektale Karzinome. Dies betrifft insbesondere fortgeschrittene Karzinome (bis zu 27 % geringeres Risiko) [\[2\]](#). Dabei ist jegliche Art von körperlicher Aktivität bedeutsam. Bereits tägliche moderate Aktivität von 30 – 60 min gehen mit einem reduziertem Karzinomrisiko einher. Inwieweit intensiver Sport zu einer darüber hinausgehenden Risikoreduktion führt, ist noch nicht sicher geklärt [\[3\]](#).

3.2	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Erhebliches Übergewicht geht mit einem erhöhten Risiko für Kolorektale Karzinome einher.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein erhöhter BMI (Body Mass Index) geht mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome einher [\[4\]](#). Dabei ist die Assoziation für adipöse Menschen deutlich ausgeprägter als für übergewichtige (88 % Erhöhung gegenüber 32 % Erhöhung) [\[5\]](#). Dies scheint bei Menschen mit einer genetischen Prädisposition (z. B.: Lynch Syndrom) stärker ausgeprägt zu sein, als ohne [\[6\]](#). Insbesondere das Gewicht im Erwachsenenalter spielt hier eine entscheidende Rolle [\[5\]](#), [\[7\]](#), [\[8\]](#).

Bei Männern ist dieses Risiko deutlich höher als bei Frauen und erreicht nur bei Männern statistische Signifikanz [\[9\]](#). Inwieweit eine Gewichtsreduktion als primärpräventive Vorsorge das Risiko reduziert, ist noch nicht endgültig geklärt, erscheint jedoch naheliegend.

3.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die Bevölkerung soll zum Verzicht auf Tabakrauchen angehalten werden.	
Level of Evidence 2a	[9] , [10]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Rauchen ist mit einem um ca. 15 – 20 % erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome verbunden [\[9\]](#), [\[10\]](#). Personen, die mit dem Rauchen aufgehört haben, haben eine kontinuierliche Verbesserung dieses Risikos und nach 25 Jahren wieder das gleiche Risiko, wie Personen, die nie geraucht haben [\[10\]](#).

3.2 Ernährungsempfehlungen

3.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zur Reduktion des Risikos eines KKR wird eine Ernährung reich an Vollkornprodukten und Ballaststoffen (z. B. in Gemüse und Obst), pflanzlichen Lebensmitteln, Milchprodukten und arm an hoch verarbeiteten Lebensmitteln, prozessiertem und rotem Fleisch empfohlen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im dritten Experten Report des World Cancer Research Fund (WCRF) wurde festgehalten, dass Ernährung, Übergewicht und eine geringe körperliche Aktivität beeinflussbare Risikofaktoren für verschiedene Karzinome, einschliesslich des Kolorektalen Karzinoms sind [\[11\]](#). In Tabelle 8 sind die von WCRF berücksichtigten aktuellen Zusammenhänge zwischen Aufnahme verschiedener Nahrungsbestandteilen und dem Risiko für die Entwicklung eines Kolorektalen Karzinoms aufgeführt.

Die Evidenzstärke für einzelne Nahrungsbestandteile differiert. In einem vor kurzem publiziertem Umbrella Review der 870 Metaanalysen, die der Aussage des WCRF zugrunde liegen, wurden die Aussagen des WCRF bzgl der Evidenzstärke der Aussagen analysiert [\[12\]](#). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sich starke oder hoch suggestive Zusammenhänge zwischen der Aufnahme einzelner Nahrungsbestandteile und dem Risiko eines Kolorektalen Karzinoms für Alkohol (erhöhtes Risiko) und für Vollkorn, Milchprodukte und Calcium (reduziertes Risiko) finden [\[12\]](#), während sich der protektive Effekt von vermehrtem Obst und Gemüse als nicht so stark darstellte.

Tabelle 8: Risikomindernde und risikoerhöhende Lebensmittel(-Inhaltsstoffe) für das kolorektale Karzinom mit quantitativen Angaben der entsprechenden Effekte (WCRF), RR = Risikoreduktion

Risikomindernd für KRK	Tägliche Aufnahme	RR	
Vollkorn	je 90 g	-17 %	linear
Ballaststoffe	je 10 g	-7 %	linear
Gemüse	200 g vs. 22 g	-16 %	nicht linear, > 300 g kein weiterer Effekt
Obst	200 g vs. 22 g	-16 %	nicht linear, > 300 g kein weiterer Effekt
Milchprodukte	400 g	-13 %	
Alkohol	20 g	+7 %	linear
	30 g	+15 %	
	40 g	+25 %	
Rotes Fleisch	100 g	+12 %	nur Kolonkarzinom
Prozessiertes Fleisch	50 g	+16 %	

Für das Kolorektale Karzinom muss zudem der protektive Effekt durch Milchprodukte hervorgehoben werden, der deutlicher ausgeprägt ist als bei anderen Krebserkrankungen. Dagegen sind die Effekte einer erhöhten Aufnahme von Nüssen und Hülsenfrüchte nicht eindeutig [13].

Die allgemeinen Empfehlungen des WCRF zur Prävention des KRK decken sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zu einer gesunden Ernährung [14]. Erwähnenswert ist in diesem Kontext, dass die zur Prävention des Kolorektalen Karzinoms empfohlene Ernährungsweise auch der Prävention weiterer Volkserkrankungen wie z. B. kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen dient und zudem nachhaltig ist. Dieses erscheint von hoher Relevanz für die praktische Umsetzung und Implementation in der Primärprävention der Bevölkerung.

3.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Verminderung des Risikos eines KRK sollte eine Reduktion des Alkoholkonsums empfohlen werden.	
Level of Evidence 2a	[15] , [12] , [16] , [17] , [18]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es besteht eine positive Korrelation zwischen einem hohen Alkoholkonsum und der Entstehung eines KRK [\[15\]](#), [\[12\]](#), [\[16\]](#), [\[17\]](#), [\[18\]](#) insbesondere bei Menschen mit geringer Folsäure- und/oder Methioninaufnahme [\[17\]](#). Abstinenzler und Personen mit einem geringen Alkoholkonsum weisen ein signifikant geringeres Karzinomrisiko auf [\[17\]](#), [\[18\]](#). Eine Metaanalyse von 14 prospektiven Kohortenstudien zeigte, dass bereits eine Alkoholaufnahme von 100 g wöchentlich mit einem 15%igen Anstieg sowohl des Kolon- als auch des Rektumkarzinom-Risikos assoziiert ist [\[18\]](#). Das Risiko korreliert mit der Menge des aufgenommenen Alkohols und nicht mit der Art des alkoholischen Getränks [\[17\]](#).

3.3 Mikronährstoffe

3.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Es gibt derzeit keine gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch Mikronährstoffe. Die Einnahme von Supplementen dieser Substanzen im Rahmen der Primärprävention des kolorektalen Karzinoms sollte nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 2b 3b 4 1a 1b	[19] , [20] , [21] , [22] , [23] , [24] , [25] 2b: für Multivitamine 3b: für inklusive beta-Carotin 3b: für Vitamin A 4: für Vitamin C und E 1a: für Folsäure 1b: Kalzium 2b: für Magnesium und Selen	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf Supplemente von Mikronährstoffen, teilweise in pharmakologischer, d.h. durch Aufnahme entsprechender Lebensmittel (Obst, Gemüse, Milchprodukte), oftmals nicht erreichbarer Dosierung.

Für Kalzium konnte ein moderater, klinisch nicht relevanter Hemmeffekt auf die Rekurrenz von Kolonadenomen nachgewiesen werden [26], [27]. Hingegen ist die Datenlage für eine risikosenkende Wirkung von Kalzium oder Vitamin D, allein oder in Kombination, hinsichtlich des KRK selbst nicht überzeugend [25], [28], [23].

Es gibt keine überzeugende Evidenz für die Annahme, dass Beta-Carotin, Vitamin A oder Vitamin E das Risiko des kolorektalen Karzinoms vermindern könnten [23]. Im Gegenteil konnte in einer Metaanalyse [29] gezeigt werden, dass die Supplementierung der vorgenannten Vitamine, allein oder in Kombination gegeben, mit einer erhöhten generellen Mortalität assoziiert ist.

Es ist nicht eindeutig belegt, dass die Einnahme von hohen Dosen an Vitamin C das Risiko für das KRK vermindert [23].

Ein das KRK-Risiko senkender Effekt von Folsäure konnte bislang nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden [21].

Ein Cochrane Review zum Effekt einer Selen-Supplement und dem Hauptzielkriterium "KRK-Inzidenz" erbrachte keinen sicheren Hinweis auf einen positiven Effekt [24]. Die Korrelation niedriger Selen-Konzentrationen im Serum mit einem erhöhten Adenomrisiko ist nicht ausreichend, um eine Empfehlung zur Selensupplementierung auszusprechen [30], [31].

3.4 Medikamente

3.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Die folgenden Medikamente sollten nicht zur Primärprophylaxe des KRK empfohlen werden: • ASS, • COX-2 Hemmer, • Statine, • Hormone. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle „AG 1 Empfehlung 3.15“ und Evidenztabelle „AG 1 Empfehlung 3.17“	
Level of Evidence 1b 3b 2b 3	[23], [32], [33], [34], [35], [36], [37] 1b: für Acetylsalicylsäure 3b: für COX-2 Hemmer 2b: für Statine 3: für Hormone	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die folgenden Aussagen beziehen sich auf die Allgemeinbevölkerung ohne besondere Risikofaktoren. Besondere Risikopopulationen werden im [Kapitel 6](#) behandelt.

In einem großen Umbrella Review von sechs Metaanalysen, die sowohl Beobachtungsstudien als auch randomisierte Studien umfassten, zeigte sich für die Prävention des kolorektalen Karzinoms (KRK) durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) eine signifikante Senkung der Inzidenz des KRK. Allerdings war dieser Effekt limitiert auf das proximale Kolon, während die Ergebnisse für das distale Kolon keine statistische Signifikanz erreichten. Zudem waren die Dosierungen und die Einnahmedauer von ASS sehr variabel und die Ergebnisse bzgl. der Reduktion der KRK-Inzidenz durch low-dose Acetylsalicylsäure (< 325 mg/d) verhielten sich widersprüchlich [\[23\]](#). Ähnliche Resultate ergaben sich in einer weiteren Metaanalyse aus 15 randomisiert-kontrollierten Studien [\[32\]](#).

In einer anderen Metaanalyse, in die 33 RCTs mit insgesamt 14567 Teilnehmern eingeschlossen wurden, konnten positive Effekte hinsichtlich der Reduktion kolorektaler Adenome für low-dose ASS (81 mg) beschrieben werden, wenn auch mit statistischer Signifikanz erst nach Extraktion von Studien mit erhöhtem Bias-Risiko [\[33\]](#).

Des Weiteren erreichte eine Metaanalyse aus elf randomisiert-kontrollierten Studien (insgesamt 134470 Patienten) keine statistische Signifikanz für die Einnahme von low-dose ASS zur KRK-Prophylaxe bei einem Follow-up zwischen 5 und 10 Jahren. Nach längerem Follow-up verbesserte sich zwar der Nutzen von ASS, wurde aber immer noch nicht signifikant. Allerdings konnte in einer RCT nach einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren ein Vorteil von low-dose ASS zur Senkung der KRK-Inzidenz statistisch signifikant gezeigt werden [\[34\]](#). In der gleichen Metaanalyse wurde auch die KRK-Mortalität untersucht. In zwei randomisierten Studien bot sich in den ersten 5 – 10 Jahren sogar eine erhöhte Mortalität in der Interventionsgruppe ohne statistische Signifikanz, was sich nach längerem Beobachtungszeitraum aber ins Gegenteil verkehrte und in diesen beiden Studien dann auch statistisch signifikant war. In einer gepoolten Analyse wurde für die Einnahme von low-dose ASS aber ein signifikant erhöhter Anstieg von Blutungskomplikation mit Ausnahme von hämorrhagischen Schlaganfällen gezeigt (A). Auch in einer anderen großen Metaanalyse ergaben sich Hinweise dafür, dass ein längeres Follow-up erforderlich ist, um die positiven Auswirkungen der low-dose ASS Einnahme, in diesem Fall < 160 mg/d, messbar zu machen [\[35\]](#).

Die Wirksamkeit bei der KRK-Prävention von Cyclooxygenase 2 (COX 2)-Hemmern wurde in 3 Metaanalysen bzw. Beobachtungsstudien untersucht. Es ergaben sich Hinweise auf einen protektiven Effekt, allerdings blieben die optimale Dauer und Dosis der Einnahme unsicher. Möglicherweise ist eine längere Einnahmedauer (≥ 5 Jahre) erforderlich. Nebenwirkungen oder schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht erhoben [\[23\]](#). Des Weiteren liegt eine große Metaanalyse aus 32 randomisierten Studien mit einer Teilnehmerzahl von insgesamt 278694 Patienten vor, in der ein vermindertes Auftreten von (fortgeschrittenen) kolorektalen Adenomen auch bei Zustand nach Polypektomie herausgearbeitet werden konnte. Allerdings wurde dabei auch eine deutlich erhöhte Anzahl an schweren unerwünschten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel kardiovaskuläre Ereignisse, Apoplexe und gastrointestinale Blutungen, detektiert [\[35\]](#).

Insgesamt bleibt zu resümieren, dass sich in allen Metaanalysen eine deutliche Heterogenität bzgl. Patientenselektion, Dosierung, Dauer der Einnahme und Follow-up

zeigte, was die Aussagekraft limitiert [23], [32], [33], [34], [35]. Auch schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden häufig nicht erfasst.

Eine Hormontherapie kann prinzipiell das kolorektale Karzinomrisiko reduzieren [38], [39]. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von unerwünschten Wirkungen, insbesondere venöser Thromboembolien, kann die Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen aber nicht zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms empfohlen werden [40], [41].

Auch für Statine wurden in invitro und Tierstudien chemoprotektive Effekte nachgewiesen, jedoch zeigen die humanen Ergebnisse heterogene Ergebnisse, sodass keine Empfehlung erfolgen kann [37].

Auch wenn sich einzelne positive Signale einer medikamentösen Prophylaxe des KKK finden lassen, so erscheint eine generelle Empfehlung zum Einsatz einer medikamentösen Prophylaxe aufgrund der heterogenen Daten und potenziellen unerwünschten Nebenwirkungen nicht gerechtfertigt.

4 Vorsorge/Früherkennung asymptomatische Bevölkerung

Asymptomatische Bevölkerung – Definition:

Personen, die keiner Risikogruppe für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms angehören.

4.1 Vorsorge-/Früherkennungs-Alter

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung soll Personen mit durchschnittlichem Risiko ab dem Alter von 50 Jahren empfohlen werden. Eine obere Altersbegrenzung für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung kann bei steigender Lebenserwartung nicht gegeben werden. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "AG 2 Empfehlung 4.01"	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die KRK-Inzidenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an, daher wird ab diesem Alter ein Beginn der Vorsorge/Früherkennung für die Allgemeinbevölkerung empfohlen. Ein Beginn vor dem 50. Lebensjahr kann nicht grundsätzlich empfohlen werden, jedoch ist hier die Identifikation von Personen mit erhöhtem KRK-Risiko sehr wichtig, für die gesonderte Empfehlungen gelten (siehe [Kapitel 5](#)). In umfangreichen Simulationsstudien für die US Preventive Services Taskforce betrug der geschätzte Gewinn an Lebensjahren bei Beginn des Screenings mit 45 statt 50 Jahren zumeist unter 10 %, bei gleichzeitiger Zunahme der Zahl der Screening-Untersuchungen von zumeist deutlich über 10 %. Der zusätzliche Gewinn an Lebensjahren durch die Fortsetzung des Screenings nach dem 75. Lebensjahr war generell sehr gering [\[42\]](#). Eine Metaanalyse von 249 Studien zum KRK-Screening bei Menschen über 75 Jahren hat gezeigt, dass die Evidenzlage nicht ausreicht, ein generelles Screening in dieser Altersgruppe zu empfehlen [\[43\]](#). Zudem steigt mit dem Alter die Komplikationsrate der Koloskopie und kann den Benefit durch das Screening zunichtemachen. Bei entsprechender Lebenserwartung und fehlender Komorbidität kann individuell auch bei Menschen jenseits des 75. Lebensjahres eine Fortführung der Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung erwogen werden. Bei der Entscheidung sollten neben Begleiterkrankungen auch die Zahl der bislang durchgeführten Koloskopien, der Abstand zur letzten Koloskopie und das Intervall seit der letzten Polypektomie berücksichtigt werden [\[44\]](#).

4.2 Untersuchungsverfahren für die Darmkrebsfrüherkennung/-vorsorge

Bei den zur Verfügung stehenden Verfahren muss zwischen solchen, die vorwiegend Karzinome nachweisen (FOBT, genetische Stuhltests, M2-PK) und solchen, die zusätzlich in der Lage sind Adenome nachzuweisen (Koloskopie, Sigmoidoskopie, CT-

Kolonographie, Kapselendoskopie) unterschieden werden. Folgende Verfahren werden besprochen:

- Koloskopie
- Sigmoidoskopie
- iFOBT (immunologischer fäkaler okkultter Bluttest)
- gFOBT (Guajak-basierter fäkaler okkultter Bluttest)
- Genetische und andere Stuhltests
- CT-Kolonographie (CTC)
- MR-Kolonographie (MRC)
- Kapselendoskopie

4.2.1 Endoskopische Verfahren

Von allen Maßnahmen zur Früherkennung kolorektaler Neoplasien besitzt die Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität (Goldstandard). Endoskopische Maßnahmen sind als einzige diagnostisch und therapeutisch und haben den Vorteil, dass durch sie auch nichtblutende Karzinome und Adenome mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden können. Durch die Abtragung von Adenomen kann zudem die Entstehung von Karzinomen effektiv verhindert (Unterbrechung der Adenom-Karzinomsequenz) [45], [46] und die KRK-bedingte Mortalität gesenkt werden [47], [48], [49].

In einzelnen randomisierten Studien konnte zudem gezeigt werden, dass trotz geringerer Teilnahmerate im Vergleich zum FOBT durch sowohl Sigmoidoskopie [50] als auch Koloskopie [51] in einer intention to screen Analyse mehr fortgeschrittene Neoplasien detektiert werden, was vor allem durch die deutlich höhere Sensitivität für fortgeschrittene Adenome bedingt war. Wenn das Ziel lediglich eine Früherkennung von Karzinomen ist, werden in einer intention to screen Analyse aufgrund der höheren Teilnahme in der FOBT-Gruppe vergleichbare [51] oder nach 4 Runden FOBT sogar mehr Karzinome detektiert [52].

Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten zeigen klar, dass KRK-Vorsorge im Vergleich zu keiner Vorsorge kosteneffektiv ist [53], [54], [55], [56]. Da die analysierten Studien in unterschiedlichen Gesundheitssystemen erfolgt sind, müssen die Daten differenziert betrachtet werden.

4.2.1.1 Koloskopie, Sigmoidoskopie, iFOBT

4.2	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 3b	Wirksame Verfahren für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung sind: • Koloskopie alle 10 Jahre oder • Sigmoidoskopie alle 5 Jahre oder • immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) alle 1 – 2 Jahre. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "AG 2 Empfehlung 4.02", Evidenztabelle "AG 2 Empfehlung 4.03", Evidenztabelle "AG 2 Empfehlung 4.04", Evidenztabelle "AG 2 Empfehlung 4.06" und Evidenztabelle "AG 2 Empfehlung 4.10"	
	[57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [49], [66], [67], [68], [69], [45], [47], [51], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [48], [82] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die durch Beobachtungsstudien vermutete Effektivität der Koloskopie, der Sigmoidoskopie und des iFOBT als Screening-Verfahren [81], [68], [83], [84] in Bezug auf die Senkung der Darmkrebsinzidenz und -mortalität wurde nun zwischenzeitlich durch randomisierte Studien untersucht [48], [82], [81], [65], [49].

Die NordICC-Studie ist die erste randomisierte Studie, die Ergebnisse zur Senkung von Inzidenz und Mortalität des KRK durch die einmal durchgeführte Koloskopie berichtet hat [49]. Die Autoren berichten in der Intention-to-Screen-Analyse, dass das Risiko nach 10 Jahren an Darmkrebs zu erkranken, in der eingeladenen Gruppe 0,98 % betrug und in der Gruppe mit üblicher Versorgung 1,20 %. Dies entspricht einer statistisch signifikanten absoluten Risikoreduktion von 0,22 %, bzw. einer relativen Reduktion von 18 % (Risikoverhältnis 0,82; 95 % Konfidenzintervall [CI], 0,70 bis 0,93). Das Risiko, an Darmkrebs zu sterben, lag in der eingeladenen Gruppe bei 0,28 % und in der Gruppe mit üblicher Versorgung bei 0,31 % (Risikoverhältnis, 0,90; 95 % CI, 0,64 bis 1,16). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Anzahl der Personen, die zur Vorsorgeuntersuchung eingeladen werden mussten, um einen Fall von Darmkrebs zu verhindern, betrug 455 (95 % CI, 270 bis 1429). Das Risiko eines Todesfalls jeglicher Ursache betrug 11,03 % in der eingeladenen Gruppe und 11,04 % in der Gruppe mit üblicher Versorgung (Risikoverhältnis 0,99; 95 % KI, 0,96 bis 1,04). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Weitere Studien sind derzeit noch nicht abgeschlossen. Die Wiederholung einer unauffälligen Koloskopie erscheint alle 10 Jahre sinnvoll, neuere Arbeiten weisen auch auf eine mögliche Verlängerung der Intervalle bis 15 Jahre bei Individuen ohne familiäre Häufung hin [85].

Zur Sigmoidoskopie liegen 4 große randomisiert-kontrollierte Studien vor [76], [77], [78], [79] die für die untersuchten Teilnehmer im Mittel eine Senkung der KRK-Inzidenz um 0,51 % und der Mortalität um 0,13 % beschreiben [65]. Wird nur der Einfluss auf das eingesehene distale Kolon betrachtet, ist der protektive Effekt noch größer. Hingegen lässt sich kein protektiver Effekt auf das nicht einsehbare proximale Kolon zeigen. Eine Wiederholung erscheint alle 5 Jahre sinnvoll.

Für den gFOBT liegen mehrere positive randomisiert-kontrollierte Studien vor [71], [72], [73], [74], [75]. Aufgrund der überlegenen Sensitivität des immunologischen Nachweises des humanen Hämoglobins im Vergleich zum Guaiac-basierten Häm-Nachweis zur Detektion von Adenomen und Karzinomen ist der gFOBT in Deutschland zugunsten des iFOBT verlassen worden [66], [67], [70]. Für den iFOBT liegen zahlreiche Untersuchungen aus nationalen iFOBT Screeningprogrammen, aber bislang nur eine große prospektive Kohortenstudie vor, die eine Senkung der KRK bedingten Mortalität um 10 % beschreibt [69]. Die Frage des optimalen Intervalls zwischen zwei iFOBT Untersuchungen ist nicht geklärt. In einer niederländischen randomisierten Studie mit 7.501 Teilnehmern, die zum Start der Untersuchung und nach 1, 2 oder 3 Jahren mit einem sensitiven iFOBT untersucht wurden, unterschieden sich die Positivitätsraten nicht signifikant [86].

Die Entscheidung für oder wider eines der drei Verfahren ist eine individuelle Abwägung. Eine Senkung der KRK-Inzidenz (= Krebsprävention) ist bisher nur für die endoskopischen Verfahren nachgewiesen worden. Die Koloskopie hat den Vorteil, dass Neoplasien des gesamten Dickdarms entdeckt werden können und dass es klare Qualitätsvorgaben gibt [70]. Sie ist aber aufgrund der erforderlichen Abführmaßnahmen am aufwändigsten und geht von allen drei Verfahren mit der höchsten Komplikationsrate einher. In einer Analyse von über 5 Millionen Koloskopien für die US Preventive Services Taskforce zeigten sich schwere Blutungen in 14,6 von 10.000 Screening-Koloskopien und Perforationen bei 3,1 von 10.000 Koloskopien [87]. Die Komplikationsrate ist mit Polypektomie höher als ohne Polypektomie. In der NordICC-Studie kam es bei 11.843 Koloskopien zu Nachblutungen in 0,13 % der Fälle (alle Polypektomie-assoziiert), die alle endoskopisch behandelt wurden [49]. Perforationen traten nicht auf. Für die Sigmoidoskopie ist die Effektivität auf die distalen Kolonabschnitte beschränkt. Sie erfordert aber lediglich einen Einlauf als Vorbereitung und geht mit einer deutlich geringeren Komplikationsrate einher (24 stationäre Aufnahmen nach 107.704 Sigmoidoskopien [88]). In Deutschland gibt es bisher zur Sigmoidoskopie keine Qualitätsvorgaben und auch keine Abrechnungsziffer. Für den FOBT konnte eine Senkung der KRK-bedingten Mortalität gezeigt werden, bisher aber keine Senkung der Krebsinzidenz. Die Sensitivität für Karzinome beträgt 70 – 90 %. Komplikationen können nur im Rahmen einer erforderlichen Koloskopie auftreten. Für eine möglichst hohe Senkung der KRK-bedingten Mortalität ist von entscheidender Bedeutung, dass überhaupt ein KRK-Screening erfolgt. In randomisierten Studien war die Teilnahme rate für den FOBT jeweils deutlich höher als für endoskopische Verfahren.

4.2.1.2 Andere Labor- und bildgebende Verfahren

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Andere bildgebende (z. B. CT- und MR-Kolonographie, Kapselkoloskopie), biochemische (z. B. Guaiak-basierter FOBT, M2-PK) oder molekulare Verfahren (z.B. Nukleinsäure-Tests aus Stuhl- oder Blutproben) sollten für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung nicht eingesetzt werden. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "Updaterecherche AG 2", Evidenztabelle "Empfehlung 4.11" und Evidenztabelle "AG 2 Empfehlung 4.12"	
Level of Evidence 3b 4	[89] , [90] , [91] , [92] , [93] , [94] , [95] , [96] , [97] , [98] 3b: für CTC 3b: für Kapsel 4: für MRC 4: für Septin 9 3b: für Stuhl-DNA 4: für M2PK	
	Konsens	

4.2.1.2.1 CT- und MR-Kolonographie
Hintergrund

Die CT-Colonographie (CTC) ermöglicht die Erkennung und Lokalisierung von Kolonpolypen und KRK durch eine 3D-Analyse oder 4D-Rekonstruktion. Zwei große Studien mit 1233 bzw. 2500 Teilnehmern haben die diagnostische Ausbeute der CTC mit der Koloskopie, die am selben Tag durchgeführt wurde, verglichen. Für Adenome ≥ 10 mm zeigte sich hier eine Sensitivität zwischen 84 bis 92 % bei einer Spezifität von 85 bis 96 %. Für Adenome ≥ 6 mm lag die Sensitivität zwischen 70 und 86 %. In zwei Meta-Analysen für den Vergleich der CTC und der Koloskopie als Vorsorge-Früherkennungsmaßnahme in der asymptomatischen Bevölkerung zeigte sich eine hohe Sensitivität von 100 % für die Detektion von Karzinomen und von 87,9 % für die Detektion von Adenomen ≥ 10 mm. Die Sensitivität für kleinere Adenome war geringer. Ein häufiger Kritikpunkt an CTC-Studien ist, dass Läsionen < 6 mm meist nicht berichtet werden. Weiterhin fällt zwischen den verschiedenen Studien eine nicht unerhebliche Heterogenität auf. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studien, die an erfahrenen Zentren durchgeführt wurden, auf die klinische Praxis übertragbar sind. Im Gegensatz dazu wies die CTC in einer aktuellen randomisierten Multizenterstudie (TOPAZ Studie) eine deutlich schlechtere Sensitivität bzw. Spezifität von 50 % bzw. 99,1 % für die Detektion von Polypen ≥ 10 mm verglichen mit der Koloskopie auf, was u. a. auf eine Beteiligung von weniger erfahrenen Zentren zurückzuführen ist [\[93\]](#).

Auch ist die Bedeutung extrakolonischer Befunde unklar, die häufig weitere Untersuchungen und Eingriffe sowie eine entsprechende Verunsicherung von Patienten nach sich ziehen. Die CTC geht zudem mit einer Strahlenexposition einher, sodass sich der Einsatz bei vorhandenen Alternativmethoden in Deutschland als Früherkennungs-/Vorsorgemethode aufgrund der Strahlenschutzverordnung verbietet (StrlSchV §80).

Das genaue Neoplasierisiko durch eine CTC unter Verwendung neuerer Geräte mit reduzierter Strahlendosis ist unklar. Ungeklärt ist auch, ab welcher Polypengröße eine Koloskopie durchgeführt werden sollte und in welchem Intervall Patienten mit unauffälliger CTC oder kleineren Polypen kontrolliert werden sollten [99].

Für den Einsatz der MR-Kolonographie (MRC) existieren nur einzelne kleinere Studien (z. B. [100]), sodass die Datenlage nicht ausreicht, um einen Einsatz für die Vorsorge/Früherkennung zu befürworten.

Patienten, bei denen eine Koloskopie aus technischen Gründen nur inkomplett durchgeführt werden konnte, sollte eine Wiederholung der Koloskopie z.B. unter stationären Bedingungen oder die CTC bzw. sofern verfügbar eine MRC als Alternative zur Beurteilung des restlichen Kolons angeboten werden.

4.2.1.2.2 **Kolonkapselendoskopie** **Hintergrund**

Die Kolonkapselendoskopie ist ein alternatives Verfahren zur videooptischen Beurteilung des Kolons. In Studien zeigt sie eine Sensitivität von 88 % bei einer Spezifität von 82 % für Adenome >5 mm [91]. Deutlich unterlegen ist die Kapsel in der Detektion flacher Polypen. In einer vorselektierten Population, die bei positivem iFOBT eine Kapselendoskopie vor konventioneller Koloskopie erhielt, erreichte die Kapselkoloskopie eine Sensitivität für fortgeschrittene Neoplasien ≥ 6 mm von 90 % [92]. Randomisiert kontrollierte Studien zum Einsatz der Kapselkoloskopie liegen nicht vor. Die Kapselendoskopie hat keinen Stellenwert in Screeningprogrammen, sie stellt aber eine Option zur Beurteilung des Restkolons bei inkompletter Koloskopie dar. In einer Kohorte von Patienten mit unvollständiger Koloskopie, die zur Komplettierung der Kolonuntersuchung eine Kolonkapselendoskopie und eine CTC erhielten, zeigte sich eine vergleichbare Effizienz beider Verfahren bei einer Überlegenheit der Kolonkapselendoskopie für kleinere Befunde [101]. In einer Vergleichsstudie, in der Probanden sowohl eine Kolonkapselendoskopie als auch eine CTC erhielten, bevor sie einer konventionellen Koloskopie unterzogen wurden, zeigte sich eine Überlegenheit der Kolonkapselendoskopie für Polypen ≥ 6 mm, aber keinen Unterschied der beiden Verfahren in der Detektion von Polypen ≥ 10 mm [93]. Keines der beiden Verfahren erreichte allerdings die Sensitivität der Koloskopie.

4.2.1.2.3 **Genetische Stuhltests** **Hintergrund**

Die Entstehung kolorektaler Karzinome über die Zwischenstufe der Adenome geht in vielen Fällen mit charakteristischen genetischen Veränderungen einher. Eine Isolierung und Untersuchung von DNA aus Kolonepithelzellen im Stuhl ist möglich [102], [103], [104]. Das Testprinzip hat den Vorteil, dass grundsätzlich auch nicht blutende Läsionen detektiert werden können [105], [106], [107]. Eine cross-sektionale Multicenter-basierte Screening-Studie untersuchte in 90 Zentren in den USA und Kanada rund 10.000 Teilnehmer mit durchschnittlichem KRK-Risiko im Alter zwischen 50 und 84 Jahren [94].

Verglichen wurden diagnostische Sensitivitäten und Spezifitäten einer Multitarget Stuhl DNA-iFOBT-Methode (mt-sDNA-iFOBT) mit einem iFOBT. In allen Subgruppen sowohl proximaler und distaler KRK unterschiedlicher Stadien als auch proximaler und distaler fortgeschrittener Präkanzerosen war der mt-sDNA-iFOBT-Test dem alleinigen

iFOBT überwiegend signifikant oder hochsignifikant ($p < 0,001$) überlegen. Bei den Präkanzerosen korrelierten die Ergebnisse mit der Größe der Läsionen. Die Sensitivität des DNA-iFOBT Tests lag für die Gesamtzahl der KRK bei 92,3 % (60/65 Pat.), die des iFOBT bei 73,8 % (48/65 Pat.). Bei den Präkanzerosen (fortgeschrittene Adenome und sessile serratierte Adenome > 1 cm) zeigten DNA-iFOBT und iFOBT Sensitivitäten von 42,4 % (321/757 Pat.) bzw. 23,8 % (180/757 Pat.). Die AUC-Werte von DNA-iFOBT und iFOBT unterschieden sich mit 0,94 bzw. 0,89 statistisch signifikant ($p = 0,04$). Die Performancewerte der iFOBT-Komponenten der Tests unterschieden sich nicht. Gegenüber der alleinigen Verwendung des iFOBT-Tests erhöhte der Einsatz des DNA-iFOBT Tests die relative Detektionsrate früher CRC-Stadien I-III um 27 % sowie die Detektionsrate der fortgeschrittenen Präkanzerosen um 78 %. Der negativ prädiktive Wert des DNA-iFOBT-Tests lag mit 99,94 % höher als der eines negativen iFOBT-Ergebnisses mit 99,82 %. Die Studie bestätigte weiterhin, dass die Spezifität des Multi-Target-Tests (86,6 – 89,8 %) unter der der alleinigen Hämoglobinbestimmung des iFOBT-Tests (94,9 – 96,4 %) liegt. Bei einer KRK-Prävalenz von 0,7 % in der Gesamtkohorte lagen die positiv prädiktiven Werte von DNA-iFOBT-Test und iFOBT entsprechend bei 3,7 % bzw. 6,9 % und analog bei 19,9 % bzw. 25,9 % bei den fortgeschrittenen Präkanzerosen. Für die Identifizierung eines KRK lag die „Number-needed-to-screen“ beim DNA-iFOBT-Test (166; Range 130-217) deutlich näher an der Koloskopie (154; Range 120-200) als am isolierten iFOBT (208; Range 156-286). Ähnliches zeigte sich auch für die frühen CRC-Stadien sowie auch für die Präkanzerosen. Wenngleich die Leistungsfähigkeit des mt-sDNA-iFOBT-Tests als überlegen eingeschätzt wird, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass wesentliche Fragen wie z. B. zu Compliance und Kosten bisher nicht ausreichend geklärt sind, um einen Strategiewechsel zu empfehlen. So werden als Testintervalle für den DNA-iFOBT-Test 3 Jahre angegeben.

Eine deutsche Studie von 2017 vergleicht den mt-sDNA-iFOBT-Test mit einem quantitativen iFOBT (FOBT Gold®) an knapp 3.500 Personen im Alter von 50 – 84 Jahren vor Koloskopie [95]. Die Studie berichtet Prävalenzen von 0,86 % und 10,3 % für CRC bzw. fortgeschrittene Präkanzerosen. Bei der Fixierung auf eine identische Spezifität für beide Test weist der isolierte iFOBT eine höhere Sensitivität auf als der DNA-iFOBT-Test, welcher zusätzlich unabhängige molekulare Biomarker misst. Der Unterschied in der Sensitivität war nur für die fortgeschrittenen Präkanzerosen signifikant: 54,3 % gegenüber 43,6 % ($p = 0,003$). Vor dem Hintergrund der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der Resultate beider Verfahren sind die rund 20-fach höheren Kosten für den DNA-iFOBT-Test relevant.

In ihrem aktuellen „best practice“ Leitfaden empfiehlt die Amerikanische Gastroenterologische Gesellschaft (AGA) für Personen mit durchschnittlichem KRK-Risiko als Screeningoptionen für den Bereich der Biomarkerbestimmungen sowohl den iFOBT als auch den mt-sDNA-iFOBT-Test [108]. Aufgrund der niedrigeren Akzeptanz der Koloskopie wird in Abhängigkeit der Präferenz der Patienten die Sigmoidoskopie plus iFOBT oder der DNA-iFOBT-Test empfohlen. Während der Vorteil der höheren Sensitivität gegenüber dem alleinigen iFOBT betont wird, erwähnen die Autoren die deutlich höheren Kosten des mt-sDNA-iFOBT-Tests. Der Leitfaden empfiehlt Testintervalle von 3 Jahren für den DNA-FIT-Test und einem Jahr für den iFOBT. Auch USPSTF empfiehlt für den mt-sDNA-iFOBT-Test ein 3-jähriges Testintervall [109]. In Europa ist mit co-loAlert® ein mt-sDNA-Test im Angebot, zu dessen Performance bisher noch nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen [110].

Feng et al. zeigen in einer Übersicht von 2022, dass für Studien vor 2020 sowohl in Gewebe als auch in Körperflüssigkeiten die Datenlage und Validierung von Methylierungsmarkern noch unzureichend ist und wenige Marker wiederholt unabhängig

untersucht wurden. So fanden bisher nur 3 von 434 epigenetische Biomarker (NDRG4, BMP3, SEPT9) für KRK den Weg in klinische Testformate [111].

Eine neuere Metaanalyse von 46 Studien zu Stuhl-DNA Methylierungsmarkern mit mehr als 16.000 Patientinnen und Patienten berichtet gepoolte Daten für Sensitivität (62,7 %) und Spezifität (91 %) für einzelne und Kombinationen von Markern. Mit der Kombination von Genen wird mit 81 % eine deutlich höhere Sensitivität als mit Einzelgenen (58 %) ohne wesentliche Verringerung in der Spezifität erreicht. Die Autoren berichten von einer erheblichen Heterogenität und enthalten sich robuster Schlussfolgerungen. Lediglich SDC2 (kodiert für Syndecan-2; involviert in Zellproliferation, Migration und Matrixinteraktion) und SFRP2 (kodiert für soluble frizzled-related protein 2; involviert in wnt/CTNNB-1-Signalling) zeigten eine geringere Heterogenität und werden von den Autoren als potenzielle Biomarker für Frühdiagnose von CRC gesehen [96]. Raut et al. untersuchten systematisch 27 stark heterogene Case-Control-Studien, in denen Methylierungsmuster für 25 Gene untersucht wurden [112]. Mehrfach untersucht wurden SFRP2 (10 Studien), VIM (5 Studien) und NDRG4 (4 Studien). Die meisten Studien führten keine Validationen ihrer Ergebnisse durch, waren weit mehrheitlich an asiatischen Personen durchgeführt (20/27 Studien) und unterlagen der Gefahr des Selektionsbias, da sie Teilnehmende meist aus klinischem Kontext und nicht aus der Screening-Situation rekrutierten. Hinzu kamen deutliche präanalytische und analytische Unterschiede, die aufgrund unvalidierter Ergebnisse nicht beurteilt werden können. Insgesamt muss die Datenlage für Methylierungsmarker im Stuhl für Empfehlungen als unzureichend angesehen werden.

Septin 9

Mit der Untersuchung auf methyliertes Septin 9 (mSEPT9) wird ein Bluttest zur Frühdiagnose des KRK angeboten. In einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie zu diesem Test wurden bei 6298 Teilnehmenden vor der Koloskopie Blutproben asserviert [113]. Anschließend wurden 476 Patienten mit CRC (n=135), Adenomen (n=169), hyperplastischen Polypen (n=81) sowie gesunde Kontrollen (n=91) mit dem mSept9 Tests in Triplikaten untersucht. Verwendet wurde der Epi proColon 2.0, der gegenüber dem in vorhergehenden Studien verwendeten Epi proColon Test der Version 1.0 eine deutlich niedrigere Falschpositivrate hat (3,7 % gegenüber 10 %). Die Sensitivität des KRK-Nachweises betrug 74,8 %, wobei die Positivität abhängig vom Tumorstadium zwischen 66,7 % und 100 % lag. Die Sensitivität für Kombinationen aus KRK und unterschiedlichen neoplastischen Vorstufen lag zwischen 44,7 % und 70,1 %. Adenome und fortgeschrittene Adenome in der Gruppe der 476 KRK-Patienten wurden in 20,7 % bzw. 27,4 % der Fälle identifiziert. Bei 177 Teilnehmenden konnten sowohl Sept9 im Blut als auch ein iFOBT im Stuhl gemessen werden, wobei die Ergebnisse für Gesunde und nicht-maligne Fälle vergleichbar bleiben und Unterschiede mit den kleinen Größen der jeweiligen Subgruppen (z. B. 5 vs. 3 oder 3 vs. 2) erklärbar sind. Ähnliche Ergebnisse für den Epi proColon 2.0 wurden auch von Toth et al. berichtet [114]. Der mSept9-Test war bei der Detektion von KRK mit 76,8 % empfindlicher als der iFOBT mit 58,0 % (53 Pat. gegenüber 40 Pat.). Bei Adenomen waren beide Verfahren gleichwertig. Auch Johnson et al. haben wenigstens eine Gleichwertigkeit von mSept9 und FIT berichtet [97]. Da die parallele Messung von mSept9 und iFOBT nicht zur vollständig überlappenden Identifikation führt, könnte eine kombinierte Testung möglicherweise zu einer Verbesserung der Sensitivität führen. Der Vorteil einer Testung aus dem Blut liegt eventuell in einer besseren Akzeptanz im Vergleich zur Testung von Stuhlproben. Hierzu existieren jedoch bisher keine systematischen Studien. Aufgrund des Fehlens belastbarer prospektiver Screening-Studien geeigneter Größe kann der Wert des mSept9-Verfahrens bisher nicht abschließend beurteilt werden. Daneben

sind die Daten bzw. Ergebnisse unter Berücksichtigung des Aufwands und der Kosten für einzelne Tests nicht ausreichend, sodass der Einsatz aktuell nicht empfohlen werden kann.

4.2.1.2.4

M2-PK**Hintergrund**

Der M2 PK-Test weist die M2 Pyruvat-Kinase (M2-PK) im Stuhl nach. Zwei aktuelle Metaanalysen haben die Literaturlage zu M2-PK untersucht. In einer Arbeit wurden 26 Fall-Kontroll-Studien zu M2-PK im Stuhl mittels rund 12.200 Testresultaten aus M2-PK ELISA oder Lateral Flow Immunoassays untersucht. Im Vergleich zu M2-PK besaß der iFOBT mit einer Ausnahme in allen geprüften Arbeiten eine signifikant höhere Genauigkeit [98]. In besagter Studie [115] war der iFOBT der M2-PK-Messung unterlegen. Jedoch lagen die Ergebnisse des iFOBT in dieser Studie signifikant ($p = 0,04$) unterhalb der diagnostischen Sensitivitäten und Spezifitäten, die in allen anderen Studien für den Nachweis von okkultem Blut im Stuhl ermittelt wurden. Die Performance von M2-PK als Biomarker ist stark methodenabhängig. So ist die M2-PK-Bestimmung mittels Lateral-Flow-Testung dem klassischen ELISA-Verfahren überlegen - möglicherweise aufgrund methodenabhängiger präanalytischer Einflussfaktoren - und erscheint dem FIT gleichwertig. Für eine abschließende Beurteilung ist die Studienlage weiterhin nicht ausreichend, um den Test für die Vorsorge/Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung empfehlen zu können.

4.2.1.3

Fäkaler occulter Bluttest (FOBT)

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei positivem iFOBT soll eine endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarmes empfohlen werden. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle „AG 2 Statement 4.07“	
Level of Evidence 1a	[116]	
	Starker Konsens	

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2025
Empfehlungsgrad A	Nach unauffälliger Koloskopie zur Vorsorge/Früherkennung soll asymptomatischen Personen mit durchschnittlichem Risiko in den folgenden 10 Jahren kein iFOBT und auch kein anderes Verfahren zur Darmkrebs-Vorsorge/Früherkennung empfohlen werden.	
Level of Evidence 1a		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Als Stuhlbluttest sollten immunologische Tests auf Hämoglobin im Stuhl eingesetzt werden (iFOBT), die bei vergleichbarer Spezifität eine deutlich höhere Sensitivität aufweisen als die früher eingesetzten Guajak-basierten chemischen Tests (gFOBT) [66], [67]. Grundlage für die Stuhltestung auf okkultes Blut ist die Tatsache, dass kolorektale Karzinome und zum Teil auch Adenome häufiger bluten als die gesunde Schleimhaut [117], und dass die Testung auf okkultes Blut zu einer zuverlässigeren Erkennung von KRK [118], [119] führt. Der immunologische Test auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT, FIT) hat dabei den Guajak-basierten chemischen Tests (gFOBT) weitgehend abgelöst. Während der iFOBT auf dem spezifischen immunochemischen Nachweis von Epitopen des Globinanteils des Hämoglobins basiert, verwendet der gFOBT mit Guajakharz imprägniertes Filterpapier, das sich in Anwesenheit von im Stuhl enthaltenem Hämoglobin nach Zugabe von Wasserstoffperoxid blau färbt. Während beim iFOBT grundsätzlich nur eine Stuhlprobe untersucht wird, werden beim gFOBT Proben von drei aufeinanderfolgenden Stuhlgängen genommen. Im Gegensatz zum gFOBT sind vor Durchführung des iFOBT keine diätetischen Einschränkungen erforderlich.

Es sind sowohl qualitative als auch quantitative iFOBT verfügbar [120]. iFOBT in Assayformaten zur quantitativen Messung der Hämoglobinkonzentrationen sind automatisierbar und ermöglichen die Anpassung des Schwellenwertes. Westwood et. al haben in einer Metaanalyse Studien mit unterschiedlichen Schwellenwerten zwischen 10 µg/g und 20 µg/g Fäces gegenübergestellt [121]. Die höchsten negativ prädiktiven Werte wurden erwartungsgemäß bei 10 µg/g gefunden. Gleichzeitig lassen sich die positiv prädiktiven Werte für das KRK (mittlere angegebene Prävalenz; 3,1 %) je nach verwendeter Methode zwischen 12 % und 17 % sowie bei Nachweis von KRK und Hochrisikoadenom (HRA; mittlere angegebene Prävalenz: 11,3 %) zwischen 36 % und 45 % ermitteln.

In einem großen taiwanesischen Screeningprogramm wurden 21,4 % von rund 5,4 Millionen Einwohnern (1,16 Millionen) 1-3-mal mit einem iFOBT untersucht. Getestete Personen hatten gegenüber ungetesteten ein RR von 0,38 (95% KI: 0,35-0,42) bzw. eine 62%ige Effektivität in der Reduktion der CRC-assoziierten Mortalität und einer erwarteten korrigierten 10 % Reduktion der Zahl der an KRK verstorbenen Teilnehmer. Im Vergleich zu den gFOBT Studien ist die Reduktion der Krankheits-assoziierten Mortalität bei der immunologischen Testung überlegen. Eine Einschränkung der Studie liegt im relativ kurzen Follow-Up Intervall von 6 Jahren [69].

Die EU Richtlinie für Qualitätssicherung im CRC Screening [122] empfiehlt den iFOBT aufgrund höherer Empfindlichkeit und Spezifität gegenüber dem klassischen hochsensitiven biochemischen Guajak-Test. Ebenso empfiehlt die US Preventive Services Task Force (USPSTF) die Nutzung von iFOBT in jährlichen Untersuchungen [109].

Die Sensitivität und Spezifität von in Deutschland verfügbaren iFOBT variiert deutlich, sodass der generelle Einsatz aller iFOBT nicht empfohlen werden kann [123]. Es erscheint vielmehr erforderlich, dass für jeden iFOBT, der für die Krebsfrüherkennung eingesetzt werden soll, individuell eine ausreichend hohe Sensitivität und vor allem Spezifität nachgewiesen wird. Für die Spezifität in Bezug auf das Vorhandensein neoplastischer Veränderungen wird allgemein die untere akzeptable Grenze bei 90 % angesehen. Die Ergebnisse von Screening-Studien legen nahe, dass, bei entsprechender Einstellung des Grenzwerts, mit den iFOBTs eine dem gFOBT vergleichbar hohe

Spezifität von > 90 % bei zugleich sehr viel höherer Sensitivität erreicht werden kann [124]. Es gibt Daten die zeigen, dass die Testung von mehreren Stuhlproben die Sensitivität erhöht [125], [126], [127]. Eine Untersuchung aus den Niederlanden konnte jedoch zeigen, dass durch eine Absenkung des Grenzwerts ein ähnlicher Effekt erzielt werden kann [128].

Zur Effektivität des gFOBT als Früherkennungsmethode für kolorektale Karzinome liegen die Ergebnisse von großen randomisierten Studien vor [129], [130], [131]. In einer Meta-Analyse dieser Studien konnte eine Senkung der KRK-bedingten Mortalität um 25 % für diejenigen Personen gezeigt werden, die sich mindestens einmal einem FOBT unterzogen hatten (relatives Risiko 0,75, 95% KI 0,66 – 0,84) [132]. In einer Studie mit ein- und zweijähriger Testung war die jährliche der zweijährigen Testung in Bezug auf die Reduktion der Mortalität überlegen [129]. Sensitivität und Spezifität des Tests hängen entscheidend von der Art der Testdurchführung und der Patienteninstruktion ab. Eine Rehydrierung der Testbriefchen vor Entwicklung steigert die Sensitivität des Screenings, verringert jedoch die Spezifität deutlich [129], [133].

Bereits bei einfach positivem Testergebnis auf okkultes fäkales Blut ist keine Kontrolle, sondern eine komplette Koloskopie erforderlich. Grund hierfür ist, dass kolorektale Karzinome nicht kontinuierlich, sondern meist nur intermittierend bluten, und dadurch die Testung aufeinander folgender Stuhlgänge zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann.

5 Risikogruppen – hereditäres/familiäres Kolorektales Karzinom

5.1 Definition der Risikogruppen

Personen, die aufgrund einer besonderen Prädisposition ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms im Vergleich mit der Normalbevölkerung aufweisen, gehören in der Regel zu einer von vier definierten Risikogruppen.

Tabelle 9: Risikogruppen mit Prädisposition für ein kolorektales Karzinom mit Definition

Risikogruppe mit Definition	Präventive Maßnahmen
Risikogruppe 1: Gesicherte Anlageträger für eine monogen erbliche Tumorprädisposition mit erhöhtem Risiko für KRK (Lynch-Syndrom; gastrointestinale/kolorektale Polyposis)	syndromspezifisch
Risikogruppe 2: Personen mit klinischem oder molekularpathologischem Verdacht auf eine monogen erbliche Tumorprädisposition oder mit klinisch gesicherter Polyposis, jedoch ohne Nachweis einer ursächlichen Keimbahn-Variante	
a) Patienten mit KRK, die eines der unten genannten Kriterien erfüllen (revidierte Bethesda-Kriterien) und deren erstgradig Verwandte: • Patienten mit KRK unter 50 J. • Patienten mit zwei LS-Tumoren* • KRK-Patienten mit einem erstgradig Verwandten mit LS-Tumor* unter 50 J. • KRK-Patienten mit zwei erst- oder zweitgradig Verwandten mit LS-Tumoren* unabhängig vom Erkrankungsalter	Koloskopien ab 10 J. vor jüngstem KRK, spätestens ab 40 J.; alle 3 – 5 J.*
b) Patienten mit MSI/dMMR-KRK ohne Nachweis einer auf den Tumor beschränkten (somatischen) Ursache: • Expressionsverlust von MMR-Genen und/oder Mikrosatelliten-Instabilität • bei MLH1-Ausfall zusätzlich: keine MLH1-Promoter-Methylierung, keine BRAF-Mutation p.Val600Glu im Tumorgewebe	
c) Patienten mit klinischem Verdacht oder klinisch gesicherter Polyposis: • Patienten mit (Verdacht auf) adenomatöse Polyposis	
	Individuelle Früherkennung und präventive Chirurgie abhängig vom klinischen Befund

Risikogruppe mit Definition	Präventive Maßnahmen
• Patienten mit (Verdacht auf) hamartomatöse Polyposis (juvenile Polyposis, Peutz-Jeghers-Syndrom) • Patienten mit (Verdacht auf) serratiertes Polyposis-Syndrom	
Risikogruppe 3: Personen mit einer positiven Familien-Anamnese hinsichtlich Polypen/ KRK ohne klinischen Verdacht auf eine monogen erbliche Tumorprädisposition	
a) Erstgradig Verwandte** von KRK-Patienten, die nicht in Risikogruppe 2 fallen	Koloskopie ab 10 J. vor jüngstem KRK, spätestens ab 40 J.*; alle 10 J.
b) Erstgradig Verwandte** von Patienten mit einzelnen Adenomen unter 40 Jahren	Koloskopie ab 10 J. vor jüngstem Adenom #; alle 10 J.
Risikogruppe 4: Personen mit einer anderen zu KRK prädisponierenden Grunderkrankung	
a) Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung	siehe entsprechende S2k-Leitlinie Colitis Ulcerosa bzw. S3-Leitlinie Morbus Crohn
b) Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose)	Koloskopie ab 40 J.
*Kolon/Rektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Urothel, Gallengang und Gehirn (meist Glioblastom) sowie Talgdrüsen-Neoplasien (Adenome, Epitheliome, Karzinome) und Keratoakanthome **Umfasst Eltern, Geschwister und Kinder *Dies ist selten vor dem 18. Lebensjahr notwendig. Bei sehr frühem Erkrankungsalter des Angehörigen sollte das 10-Jahres-Intervall deshalb mit den Risikopersonen kritisch diskutiert und ggf. entsprechend verkürzt werden.	

5.2 Allgemeine Empfehlungen für alle Risikogruppen

5.2.1 Erhebung der Familienanamnese

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei jedem Patienten mit Darmkrebs soll die Eigen- und Familienanamnese bezüglich onkologischer Erkrankungen erhoben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein wichtiges Instrument zur Erfassung eines hereditären und/oder familiär bedingt erhöhten Darmkrebsrisikos ist die Eigen- und Familien-Anamnese- (ärztliches Anamnesegespräch). Hierzu sollte eine breite, nicht organzentrierte onkologische Eigen- und Familien-Anamnese erhoben werden.

Eine Möglichkeit zur Integration der Risikofeststellung in die medizinische Betreuung bestünde in der Verwendung eines standardisierten Fragebogens in der hausärztlichen Praxis im Alter von 35 Jahren im Rahmen der zu diesem Zeitpunkt angebotenen Check-up-Untersuchung.

Durch eine Integration in die Praxis-Software als Memo kann diese Befragung nachgeholt werden, sofern der Patient zu dem o.g. Zeitpunkt nicht in der Praxis vorstellig wird. Ein entsprechendes Konzept wird gegenwärtig im Gemeinsamen Bundesausschuss geprüft.

Weitere sinnvolle Stellen sind gynäkologische Praxen, da hier regelmäßige Vorstellungen im Rahmen der gynäkologischen Krebsfrüherkennung empfohlen werden, sowie Vorstellungen in gastroenterologischen Praxen.

Darüber hinaus steht eine Reihe von Fragebögen, die teilweise im Internet frei zugänglich sind, zur Verfügung:

- http://www.onkozert.de/hinweise_zertifizierung_genetische_beratung.htm
- <http://www.netzwerk-gegen-darmkrebs.de/index.php?id=103>
- <http://www.felix-burda-stiftung.de/darmkrebs/frageboegen/index.php?f=2>
- <http://www.lebensblicke.de/darmkrebs/>
- <https://www.ilco.de/darmkrebs/erblicher-darmkrebs.html>

Von den genannten Fragebögen ist der vom "Netzwerk gegen Darmkrebs" verwendete Fragebogen evaluiert worden [134]. Zu den anderen verwendeten Fragebögen liegen bisher keine Daten vor.

Während bei Patienten mit einer Polyposis-Erkrankung der Verdacht in der Regel aufgrund des spezifischen gastrointestinalen Phänotyps besteht, wird der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom klinisch meist aufgrund des in der Familie aufgetretenen Tumorspektrums sowie des meist jungen Erkrankungsalters geäußert (siehe Tabelle "LS-Tumor-Indizien"). Die hierfür etablierten Kriterien (insbesondere die revidierten

Bethesda-Kriterien) sind jedoch im klinischen Alltag nicht immer einfach zu erfragen und erfassen zudem etwa 25 % der Lynch-Syndrom-Patienten nicht.

Zunehmend häufiger wird die Verdachts- oder Differentialdiagnose Lynch-Syndrom aufgrund typischer Hinweise im Tumorgewebe gestellt. Eine diesbezügliche Untersuchung (immunhistochemische Untersuchung der MMR-Proteine, Mikrosatelliten-Analyse, siehe [Kapitel 8](#)) an allen neu diagnostizierten KRK (universelles Screening auf Lynch-Syndrom), wie sie in anderen europäischen Ländern bereits etabliert ist, steigert die diagnostische Erfassung der Lynch-Syndrom-Patienten deutlich [\[135\]](#), [\[136\]](#), [\[137\]](#), [\[138\]](#).

5.2.2 Diagnostische Abklärung bei Verdacht auf monogen erbliche Tumorprädisposition

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Verdacht auf eine monogen erbliche Tumorprädisposition (Risikogruppe 2, vgl. Tabelle 9) soll eine diagnostische Abklärung (molekularpathologische Untersuchung und/oder genetische Keimbahnuntersuchung) angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die für Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren typische Störung der DNA-Reparatur (Mismatch-Reparatur, MMR) führt dazu, dass insbesondere Längenänderungen in repetitiven DNA-Abschnitten (Mikrosatelliten) auftreten, was als Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) bezeichnet wird. Die krankheitsverursachenden Varianten in den MMR-Genen führen dazu, dass das jeweilige Protein nicht mehr gebildet und entsprechend immunhistochemisch nicht angefärbt werden kann. Bei einem Ausfall von MLH1 wird das im Proteinkomplex gebundene PMS2-Protein abgebaut, da es keine anderen Bindungspartner hat, und ist ebenfalls immunhistochemisch nicht nachweisbar. Bei einem Ausfall von MSH2 verhält es sich mit MSH6 ebenso. Das Ausfallsmuster gibt somit bereits einen Hinweis auf das jeweils am wahrscheinlichsten betroffene Gen, was bei der Auswahl des Gen-Panels in der molekulargenetischen Diagnostik berücksichtigt wird.

Ein Ausfall von MSH2 und/oder MSH6 sowie ein isolierter Ausfall von PMS2 ist per se immer verdächtig auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms und sollte durch eine molekulargenetische Diagnostik weiter abgeklärt werden. Ein kombinierter Ausfall von MLH1 und PMS2 hingegen findet sich auch in 10 – 15 % aller sporadischen KRK und ist meist durch eine Methylierung des MLH1-Promotors im Tumorgewebe und somit funktionelle Abschaltung des Gens bedingt. Die Methylierung wird durch die häufige somatische BRAF-Variante V600E begünstigt. Der Nachweis dieser BRAF-Variante und/oder einer MLH1-Promotor-Methylierung im KRK spricht somit für das Vorliegen eines nicht-erblichen Tumors, beweist dies jedoch nicht. Insbesondere bei jungen KRK-Patienten (Diagnose < 50 Jahren) kann auch bei Nachweis einer BRAF-Variante ein Lynch-Syndrom vorliegen, sodass in diesen Fällen dennoch eine genetische Diagnostik gerechtfertigt ist analog zur [Empfehlung 5.5](#), [\[139\]](#). Einen Überblick über den Algorithmus zur diagnostischen Abklärung am KRK und bei klinischem Verdacht auf eine gastrointestinale bzw. kolorektale Polyposis gibt diese [Abbildung 1](#).

Eine molekulargenetische Diagnostik bei erkrankten Patienten dient der Diagnosesicherung und ermöglicht die prädiktive Testung von Familienangehörigen. Eine entsprechende Suche nach Keimbahnmutationen in Leukozyten-DNA (Blut-/ oder Speichelprobe) soll nach den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer und dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) erfolgen [140]. Aufgrund des meist autosomal-dominanten Erbgangs haben erstgradig Verwandte von Betroffenen eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, diese genetische Disposition ebenfalls geerbt zu haben. Eine prädiktive genetische Testung bei diesen gesunden Risikopersonen muss dem GenDG entsprechend an eine genetische Beratung gebunden sein und kann in der Regel nur erfolgen, wenn eine pathogene Keimbahnmutation (Pathogenitätsklassen 4 oder 5) bei einem erkrankten Familienmitglied nachgewiesen wurde [140]. Eine Beratung und prädiktive Testung kann durch eine fachärztliche Person für Humangenetik und/oder durch eine fachärztliche Person mit entsprechender Zusatzqualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung erfolgen.

5.3	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Der erste Schritt in der diagnostischen Abklärung bei Verdacht auf ein Lynch-Syndrom ist die molekularpathologische Untersuchung des Tumorgewebes hinsichtlich Lynch-Syndrom-typischer Auffälligkeiten, sofern diese noch nicht erfolgt ist. Siehe hierzu die Empfehlungen im Kapitel 8 .	
	Starker Konsens	

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten mit MSI/dMMR-KRK ohne Hinweise für eine sporadische Tumorerkrankung (bei MLH1-Ausfall: keine MLH1-Promotor-Methylierung, keine BRAF-Mutation p.Val600Glu) soll eine genetische Keimbahn-Diagnostik auf ein Lynch-Syndrom angeboten werden.	
Level of Evidence 2b	[138]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein IHC-Ausfall (dMMR) oder eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) ist ein Hinweis auf ein Lynch Syndrom (LS), insbesondere bei erfüllten klinischen Verdachtskriterien. Bei KRK mit einem MLH1- bzw. MLH1/PMS2-Ausfall in der IHC (oder einer MSI-H bei nicht durchgeführter IHC) sollte zusätzlich eine Methylierungs-Analyse des MLH1-Promoters oder eine BRAF-Analyse erfolgen (bei Nachweis des BRAF-Wildtyps ggf. ergänzende Methylierungsanalyse des MLH1-Promoters), um nicht erbliche KRK zu identifizieren [siehe [Kapitel 8](#)].

In einer großen prospektiven Kohortenstudie [138] mit 3602 unselektierten KRK < 70 Jahren ließ sich bei 10 % ein dMMR/MSI-Status nachweisen. Bei den KRK-Patienten mit dMMR- und/oder MSI-H-Befund (und ausgeschlossener MLH1-Promoter-Methylierung bei MLH1/PMS2-Ausfall) fand sich eine pathogene MMR-Keimbahnvariante (Mutationsdetektionsrate, PPV) in 55 % (86 % bei KRK <40 Jahren, 57 % bei KRK 40 – 64 Jahren und 30 % bei KRK 65 – 69 Jahren). Die größte absolute Anzahl identifizierter LS-Patienten fand sich hierbei in der Altersgruppe 60-64 Jahre [138]. Der auffällige molekulare pathologische Befund des Tumorgewebes hat somit einen hohen PPV für den Nachweis eines LS-assoziierten KRK.

Die Initiierung einer Keimbahndiagnostik bei einer bereits erkrankten Person (diagnostische genetische Untersuchung) erfolgt nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung des Patienten durch den betreuenden Arzt/Ärztin entsprechend den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (GenDG). Diese Aufklärung darf jeder approbierte Arzt vornehmen.

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem frühmanifesten KRK (< 50. Lebensjahr) sollte unabhängig vom molekulare pathologischen Befund eine genetische Keimbahn-Diagnostik hinsichtlich einer monogen erblichen Tumoprädisposition angeboten werden.	
Level of Evidence 2	[141]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bis zu 50 % der Patienten mit einem monogen erblichen KRK erfüllen nicht die etablierten klinischen Verdachtskriterien eines Lynch-Syndroms oder einer gastrointestinalen Polyposis und können deshalb nicht über eine genetische Diagnostik auf der Basis restriktiver klinischer Kriterien identifiziert werden [142], [143], [144], [136]. Die Identifizierung von Patienten mit einem hereditären KRK hat allerdings große Bedeutung für die Patientenbetreuung, insbesondere durch Empfehlung risikoadaptierter präventiver Maßnahmen zur Vermeidung weiterer metachroner Tumore sowie der Option zielgerichteter Therapien. Darüber hinaus kann die prädiktive Testung der Familienangehörigen (Risikopersonen) im Sinne eines Kaskaden-Screenings weitere (asymptomatische) Anlageträger identifizieren und diesen ebenfalls vorbeugende Maßnahmen empfehlen, wodurch das präventive Potential der Diagnose eines hereditären KRK weiter erhöht wird [136].

Inzwischen wurden zahlreiche Studien mit unterschiedlich großen und unterschiedlich selektierten europäischen oder US-amerikanischen KRK-Kohorten publiziert, bei denen die Häufigkeit pathogener Keimbahn-Varianten in unterschiedlich großen Paneln tumordisponierender Gene untersucht wurden. Zahlreiche zwischen 2015 und 2022 publizierte Studien (6 mit Evidenzlevel 1b und 7 mit Evidenzlevel 2b) analysierten die Prävalenz pathogener oder wahrscheinlich pathogener Keimbahn-Mutationen (Pathogenitätsklassen 4 und 5) bei Patienten mit frühmanifestem KRK (early-onset CRC, Diagnose <50 Jahren). Der Anteil hereditärer KRK betrug bei Verwendung unterschiedlich

großer Gen-Panel und nach Ausschluss von Patienten mit lediglich heterozygoten pathogenen MUTYH-Varianten insgesamt 13 % (Spanne 9-26 %) [141], 14 % (Spanne 10-16 %) [142], 22 % [143], 18 % [137], 20 % [145], 12 % [146] und 8 % [147]. Die Prävalenz des Lynch-Syndroms in Kohorten westlicher Länder betrug 5-13 % und von Polyposis-Syndromen 2 – 3 %. Eine Keimbahn-Diagnostik in MMR-Genen nur bei Patienten mit auffälligem molekulopathologischem Tumorbefund übersah etwa 6 % bzw. je nach Methode (IHC, MSA) 4 – 11 % der Lynch-Syndrom-Patienten [148].

In der kürzlich publizierte Leitlinie (Clinical Practice Guidelines) einer internationalen Expertengruppe wird deshalb stark empfohlen, bei allen Patienten mit frühmanifestem KKR (Diagnose < 50 Jahre) unabhängig von der Familienanamnese, der molekulopathologischen Untersuchung hinsichtlich Lynch-Syndrom-typischer Auffälligkeiten und dem Ergebnis von Programmen zur Risikoeinschätzung eines Lynch-Syndroms wie PREDiction Model for gene Mutations (PREMM), eine genetische Keimbahn-Diagnostik mittels eines Multigen-Panels durchzuführen (LE 1B, GR A; [141]). Eine Panel-Keimbahndiagnostik sollte mindestens die folgenden Gene einschließen: APC, BMPR1A, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, POLD1, POLE, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53 [149], [150].

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Allen Patienten mit Verdacht auf eine monogen erbliche Polyposis (Kapitel 5.5.1) soll eine genetische Keimbahn-Diagnostik angeboten werden (Multigen-Panel-Analysen). Da hinsichtlich Polypenzahl und -Histologie breite Überlappungen zwischen den einzelnen, klinisch definierten Subtypen bestehen, wird der Einschluss aller Gene empfohlen, die für den kolorektalen Phänotyp und die relevanten Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen sind.	
	Starker Konsens	

5.7	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Durch den Nachweis einer ursächlichen Keimbahnmutation (Pathogenitätsklasse 4 oder 5) in einem etablierten Gen für eine monogen erbliche Tumoprädisposition kann die Diagnose eines hereditären KKR (Lynch-Syndrom, Polyposis) gestellt und den Risikopersonen der Familie eine (prädiktive) genetische Testung angeboten werden. Wenn die bekannte familiäre Keimbahnmutation bei einer Risikoperson der Familie ausgeschlossen wurde, gelten für diese Person die allgemeinen Krebsvorsorge- bzw. -früherkennungs-Empfehlungen.	
	Starker Konsens	

5.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Risikopersonen aus Familien mit genetisch gesicherter monogener Tumorprädisposition (Lynch-Syndrom, Polyposis) soll mit Erreichen der Einwilligungsfähigkeit (in der Regel ab dem 18. Lebensjahr), jedoch spätestens vor Beginn der Früherkennungs-Untersuchungen eine humangenetische Beratung empfohlen werden und auf die Möglichkeit einer prädiktiven Testung hingewiesen werden. Der Patient soll darauf hingewiesen werden, seine Familienangehörigen hierüber zu informieren.	
Level of Evidence 2	[151]	
	Starker Konsens	

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bereits erkrankte Personen sowie gesunde Anlageträger und Risikopersonen für eine monogen erbliche Tumorprädisposition sollen auf Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Diagnose eines manifesten erblichen Tumorsyndroms, das Wissen um ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko oder der definitive Nachweis der Anlageträgerschaft können bei den Betroffenen und ihren Angehörigen mit einer Vielzahl psychosozialer Stressfaktoren einhergehen. Entsprechende Untersuchungen wurden insbesondere bei der FAP durchgeführt und schlossen neben Erwachsenen und Jugendlichen auch Kinder und deren Eltern ein [\[152\]](#), [\[153\]](#), [\[154\]](#). Zu den relevanten Stressoren gehören eine veränderte Körperwahrnehmung, Ängste in Bezug auf chirurgische Eingriffe, erforderliche unangenehme Früherkennungs-Untersuchungen und das Wissen um ein erhöhtes Krebsrisiko, befürchtete berufliche Einschränkungen, das Kommunizieren des Krankheitsbildes im sozialen Umfeld, Unsicherheit in Bezug auf reproduktive Entscheidungen sowie das Verarbeiten früher Krebs-bedingter Todesfälle in der Familie und damit zusammenhängender inner-familiärer Konflikte.

Die prädiktive Testung Minderjähriger geht zusätzlich mit spezifischen Herausforderungen wie fehlender eigener Entscheidungsfähigkeit und eingeschränktem Verständnis von Sinn und Konsequenzen der Testung einher. Ergänzend zur klinischen und humangenetischen Beratung kann die psychosoziale Beratung die Patienten und Risikopersonen im Prozess der Entscheidungsfindung für bzw. gegen eine prädiktive genetische Diagnostik unterstützen und für die Verarbeitung von Testergebnissen hilfreich sein.

5.2.3 Expertenzentren

5.10	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit klinischem Verdacht auf eine monogen erbliche Tumorprädisposition (Risikogruppen 2a und 2c) und ihren erstgradig verwandten Angehörigen soll unabhängig vom Befund der molekulopathologischen und molekulargenetischen Untersuchung die Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde bzw. in einem Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen angeboten werden.	
	Starker Konsens	

5.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Allen Anlageträger aus Familien mit einer monogen erblichen Form des KRK soll die langfristige Betreuung an einem interdisziplinären Zentrum mit ausgewiesener Expertise auf dem Gebiet des erblichen KRK empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Monogen erbliche kolorektale Karzinome sind selten (weniger als 5 – 10 % aller kolorektalen Karzinome). Der diagnostische Algorithmus ist komplex und die Interpretation der Befunde und ihre Konsequenzen setzt große Erfahrung voraus. Die Diagnose hat erhebliche Konsequenzen für die Patienten und ihre Verwandten. Im Verdachtsfall sollte deshalb ein erfahrenes Zentrum für familiären/erblichen Darmkrebs oder ein äquivalentes Angebot mit entsprechender Expertise kontaktiert werden.

5.3 Primärprävention

5.12	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 1b	Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention (diätetische Maßnahmen, Chemoprävention) im Vergleich zur Normalbevölkerung kann aufgrund der widersprüchlichen Daten für die genannten Risikogruppen außer für das Lynch-Syndrom nicht gegeben werden.	
	[155] , [156] , [157] , [158] , [33] , [159] , [35] , [160]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Hinsichtlich der Primärprävention können die für die Allgemeinbevölkerung genannten Empfehlungen (siehe [Kapitel 3](#)) auch für die Angehörigen der Risikogruppen

übernommen werden; für spezielle Maßnahmen fehlen gesicherte Daten [\[161\]](#), [\[162\]](#), [\[157\]](#), [\[163\]](#).

5.4 Früherkennungs-Empfehlungen für die einzelnen Risikogruppen:

5.4.1 Risikogruppe 1: Gesicherte Anlageträger für eine monogen erbliche Tumorprädisposition mit erhöhtem Risiko für KRK (Lynch-Syndrom; gastrointestinale/kolorektale Polyposis) Lynch-Syndrom

Hintergrund:

Das Lynch-Syndrom (früher HNPCC für Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom) stellt die häufigste Form der erblichen KRK-Prädisposition dar. Nach aktuellen Schätzungen trägt etwa eine von 300 Personen in der Bevölkerung eine hierfür ursächliche genetische Variante und somit ein erhöhtes Tumorrisiko. Neben dem erhöhten Darmkrebsrisiko besteht bei den Betroffenen auch ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für weitere Tumorerkrankungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt (Magen, Dünndarm, Pankreas, Gallengänge) sowie im Urogenitaltrakt (Endometrium, Ovar, Ureter/Nierenbecken). Ursächlich für das Lynch-Syndrom (LS) sind krankheitsverursachende Keimbahn-Varianten in den vier an der DNA-Reparatur (Mismatch-Repair/MMR) beteiligten Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 sowie Bruchstückverluste im hinteren Bereich des EPCAM-Gens, welches dem MSH2-Gen benachbart liegt. Die Tumorprädisposition wird autosomal-dominant vererbt, sodass bereits eine Veränderung einer der beiden Genkopien ausreicht, um das erhöhte Tumorrisiko auszulösen, und Kinder und Geschwistern von Anlageträgern die ursächliche Variante zu 50 % ebenfalls tragen.

In den letzten Jahren haben Auswertungen der internationalen Prospektiven Lynch-Syndrom-Datenbank (www.PLSD.eu) gezeigt, dass sich das Tumorrisiko und Erkrankungsalter zwischen Anlageträgern der einzelnen Gene deutlich unterscheiden, sodass eine Anpassung der Früherkennungs-Untersuchungen an das individuelle Risiko sinnvoll ist. Insgesamt weisen Träger einer krankheitsverursachenden Variante in MLH1 oder MSH2 ein deutlich höheres KRK-Risiko und jüngeres Erkrankungsalter auf als Träger einer pathogenen MSH-6 oder PMS2-Variante [\[164\]](#), [\[151\]](#), [\[165\]](#).

5.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Anlageträgern für ein Lynch-Syndrom sollte die koloskopische Vorsorge in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden pathogenen Keimbahn-Variante empfohlen werden. Bei MLH1/MSH2 sollte zwischen dem 20. – 25. Lebensjahr, bei MSH6/PMS2 zwischen dem 30. – 35. Lebensjahr begonnen werden. Die Koloskopie sollte alle 24 Monate wiederholt werden, bei Risikofaktoren wie vorherigem KRK oder Hochrisiko-Gen (MLH1/MSH2) kann das Intervall verkürzt werden auf minimal 12 Monate.	
Level of Evidence 3	[166] , [167] , [168] , [169] , [170] , [171] , [172] , [173]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Anlageträgern ist eine hoch-qualitative Koloskopie notwendig. Dies beinhaltet den Gebrauch von HD-TV-fähigen Endoskopen, eine adäquate Visualisierung der kolonischen Mukosa und ein Erreichen des Coecums [\[172\]](#). Die Koloskopie ist möglicherweise nicht in der Lage, alle kolorektalen Karzinome bei Personen mit LS zu verhindern [\[173\]](#). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass dies darauf zurückzuführen sein könnte, dass sich ein kleiner Anteil der Kolonkarzinome aus dMMR-Krypten entwickelt und somit die Adenom-Karzinom-Sequenz nicht befolgt [\[174\]](#). Für MLH1-Anlageträger konnte dies auch gezeigt werden durch einen anderen molekulopathologischen Entstehungsweg [\[175\]](#). Allerdings zeigen die verfügbaren Daten, dass die Koloskopie eine Früherkennung eines KRK im kurativen Setting ermöglicht [\[170\]](#), [\[171\]](#), [\[176\]](#).

Für die Frage des Vorsorgeintervalls zeigen Daten der 3-Länder-Studie, dass ein jährliches Koloskopieintervall im Vergleich zu einem Intervall von 2 oder 3 Jahren keinen Unterschied macht, sowohl in der Kolonkarzinom-Inzidenz als auch im Tumorstadium bei manifesten Karzinomerkrankungen [\[166\]](#). Somit wird ein Koloskopieintervall von 2 Jahren empfohlen. Bei Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Alter > 40 Jahre, pathogene Keimbahnvariante in MLH1 oder MSH2, oder vorheriges KRK kann eine Verkürzung auf minimal 12 Monate erwogen werden [\[167\]](#), [\[166\]](#).

Der Beginn der koloskopischen Vorsorge sollte Gen-stratifiziert erfolgen. Da Anlageträger einer pathogenen Variante in MLH1 oder MSH2/EPCAM ein früheres Erkrankungsrisiko haben, wird der Beginn der Vorsorge zwischen dem 20. – 25. Lebensjahr empfohlen. Daten des niederländischen Lynch-Syndrom-Registers zeigten, dass das Risiko für ein KRK vor dem 20. Lebensjahr sehr gering ist. Dazu ist das generelle KRK-Risiko sehr Gen-spezifisch. So zeigte die prospektive Lynch-Syndrom Datenbank (PSLD) eine kumulative KRK-Inzidenz (unter Früherkennung) bis zum 70. Lebensjahr von 46 % bei MLH1, 35 % bei MSH2, 20 % bei MSH6 [\[171\]](#). Aufgrund der begrenzten Datenlage können keine zuverlässigen KRK-Inzidenzzahlen für PMS2 angegeben werden. Es wird jedoch angenommen, dass das Risiko bei PMS2 niedriger ist als bei MSH6. Somit kann, trotz der wenigen Daten, ein späterer Beginn der Vorsorge bei MSH6 und PMS2 empfohlen werden.

In der Vergangenheit wurde der Gebrauch einer klassischen Chromoendoskopie (entweder mit Indigokarmin oder Methylenblau) bei Patienten mit Lynch-Syndrom empfohlen [177], [178]+. Allerdings zeigen neuere Studien wie auch eine Metaanalyse der Rohdaten keine Überlegenheit der Chromoendoskopie im Vergleich zur hochqualitativen Weisslicht-Endoskopie [179], [180], [181]. Der Effekt von künstlicher Intelligenz auf die Adenomdetektion bei Patienten mit Lynch-Syndrom wurde bisher in zwei Studien untersucht. So zeigte sich in einer Pilotstudie mit begrenzter Fallzahl eine nicht signifikante Steigerung der Adenomdetektionsrate [(26,1 % [95% CI 14,3-41,1] vs. 36,0 % [22,9-50,8]; $p = 0,379$); [182]]. In einer großen europäischen Studie zeigte sich kein Effekt der künstlichen Intelligenz auf die mittlere Anzahl der detektierten Adenome [0,64 im KI-Arm, 0,64 im Weisslicht-Arm; [183]].

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B/O	Bei Anlageträgern für ein Lynch-Syndrom (MLH1, MSH2, MSH6) sollte ab dem 30. Lebensjahr zusätzlich alle 1 – 4 Jahre eine ÖGD empfohlen werden. Bei Anlageträgern mit einer pathogenen Variante in PMS2 kann die Untersuchung angeboten werden.	
Level of Evidence 3	[184], [185], [186]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Lynch-Syndrom (LS) ist mit einem erhöhten Risiko für Karzinomerkrankungen des oberen Gastrointestinal-Trakts, insbesondere Magen- und Dünndarmkarzinome, verbunden (siehe Tabelle "LS-Tumor-Inzidenzen"). Die Inzidenzraten variieren jedoch in Abhängigkeit von dem betroffenen Gen. Zu den Risikofaktoren für Magenkarzinome gehören männliches Geschlecht, höheres Alter und eine (wahrscheinlich) pathogene Variante in den Genen MLH1 (mit einem lebenslangen Risiko von bis zu 5 – 7 % bis zum Alter von 80 Jahren) oder MSH2 (mit einem Risiko von bis zu 9 %) [168], [169]. Weitere Risikofaktoren sind ein an Magenkrebs erkrankter Verwandter ersten Grades, asiatische Herkunft oder Wohnsitz bzw. Migration aus Ländern mit hoher Magenkrebsinzidenz, chronische Autoimmungastritis, intestinale Metaplasie und Magenadenome [184]. Das Risiko, vor dem 80. Lebensjahr an einem Adenokarzinom des Dünndarms zu erkranken, ist bei Trägern von MLH1- und MSH2/EPCAM-Varianten erhöht (0,4 – 11 %) und bei Trägern einer MSH6-Variante leicht erhöht (< 1 – 4 %) [185]. Es zeigt sich kein erhöhtes Risiko für Dünndarmkarzinome (0,1 %) für PMS2 [186].

Studien zeigen, dass die endoskopische Überwachung des oberen Verdauungstrakts bei Menschen mit LS zur Erkennung von Karzinomen im Frühstadium beitragen kann [187], [188]. Es bleibt unklar, ob diese Überwachung die Mortalität bei Karzinomerkrankungen des oberen Verdauungstrakts bei LS verringert. Für Personen mit MLH1-, MSH2-, MSH6- oder EPCAM-Varianten wird eine Überwachung mittels Ösophagogastroduodenoskopie (EGD) ab einem Alter von 30 Jahren und danach alle 1 bis 4 Jahre empfohlen, idealerweise in Kombination mit einer Koloskopie. Ein früherer Beginn vor dem 30. Lebensjahr und/oder kürzere Intervalle als 2 Jahre können aufgrund von

Krebserkrankungen des oberen Verdauungstraktes in der Familie oder aufgrund von Risikobefunden bei der Endoskopie erwogen werden. Bei der Erstuntersuchung sollte mindestens eine Biopsie des proximalen und distalen Magens durchgeführt werden, um *H. pylori* (Behandlung bei Nachweis), Autoimmungastritis und intestinale Metaplasie zu beurteilen. Personen, die nicht endoskopisch überwacht werden, sollten bei der Diagnose von LS einmalig auf *H. pylori* getestet und bei Nachweis entsprechend behandelt werden. Der Nutzen der Eradikation zur Prävention von Magenkarzinomen beim LS ist unbekannt. Für das LS mit zugrundeliegender pathogener PMS2-Variante liegen begrenzte Daten zum Risiko für Karzinome im oberen Verdauungstrakt vor, und eine Überwachung, wie sie für MLH1, MSH2, MSH6 und EPCAM beschrieben wurde, kann bei Trägern einer PMS2-Variante nach Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden.

5.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Mit Anlageträgern für ein Lynch-Syndrom soll darüber hinaus die Möglichkeit präventiver Maßnahmen für weitere extraintestinale Malignome besprochen werden, insbesondere hinsichtlich Endometrium, Ovarialkarzinomen und Pankreaskarzinom (siehe S3-Leitlinie Endometriumkarzinom , S3-Leitlinie Ovarialkarzinom , S3-Leitlinie Pankreaskarzinom).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach der aktuellen [S3-Leitlinie Endometriumkarzinom](#) soll weiblichen Anlageträgerinnen insbesondere eine Beratung über die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen Hysterektomie nach Abschluss der Familienplanung angeboten werden sowie ggf. zusätzlich hinsichtlich einer prophylaktischen Adnexektomie. Hinsichtlich einer Früherkennung des Endometriumkarzinoms spricht die Leitlinie aktuell keine konkreten Empfehlungen aus, da bisher für keine Screening-Methode eine Lebensverlängerung nachgewiesen wurde und sich aus den begrenzten Daten aktuell keine Empfehlungen ableiten lassen. Für die ausführliche Erläuterung verweisen wir auf die [S3-Leitlinie Endometriumkarzinom](#)[189].

Nach der aktuellen S3-Leitlinie Pankreaskarzinom sollen Früherkennungs-Untersuchungen den Personen angeboten werden, die die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen. Hierzu gehören Anlageträger einer (wahrscheinlich) pathogenen Keimbahn-Variante in den Lynch-Genen mit mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten erstgradig verwandten Angehörigen. Für die ausführliche Erläuterung wird auf die [S3-Leitlinie exokrines Pankreaskarzinom](#) verwiesen [190].

5.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine medikamentöse KRK-Prävention mit Acetylsalicylsäure (ASS) kann unter Abwägung möglicher Risikofaktoren bei Anlageträgern für das Lynch-Syndrom (nur MLH1/MSH2/MSH6 < 70 Lebensjahre) erwogen werden.	
Level of Evidence 2b	[191] , [192] , [159]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

An der randomisierten CAPP2-Studie nahmen 861 Personen mit Lynch-Syndrom (LS) teil, die entweder täglich Acetylsalicylsäure (600 mg) oder Placebo über einen Zeitraum von mindestens 2 bis zu 4 Jahren einnahmen [\[159\]](#). Das primäre Ziel war die Entwicklung eines KRK. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren zeigte sich bei den Teilnehmern, die mindestens 2 Jahre lang täglich Acetylsalicylsäure (ASS) eingenommen hatten, eine relative Reduktion der KRK-Inzidenz um 35 % (Hazard Ratio [HR], 0,65; 95% Konfidenzintervall [KI], 0,43-0,97; p = 0,035). Die unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen ähnlich.

In einer Beobachtungsstudie mit 1858 Patienten aus dem Colon Cancer Family Registry mit LS war die Einnahme von ASS mit einem reduzierten Risiko für KRK assoziiert, sowohl bei Patienten, die ASS 5 Jahre oder länger eingenommen hatten (HR, 0,25; 95% CI, 0,10-0,62; P = 0,003) als auch bei Patienten, die ASS zwischen 1 Monat und 4,9 Jahren einnahmen (HR, 0,49; 95% KI, 0,27-0,90; P = 0,02), im Vergleich zu Patienten, die ASS weniger als 1 Monat einnahmen [\[193\]](#).

Somit kann derzeit ASS, um das zukünftige KRK-Risiko bei Patienten mit LS zu senken, erwogen werden. Allerdings muss noch die optimale Dosis und Behandlungsdauer individuell festgelegt werden. Die randomisierte, doppelblinde CAPP3-Studie untersucht derzeit die Auswirkungen niedriger, mittlerer und hoher Tagesdosen von ASS auf die Inzidenz von LS-assoziierten Krebserkrankungen ([NCT02497820](#)), die Ergebnisse stehen jedoch noch aus. Eine Diskussion über individuelle Risiken, Nutzen, Nebenwirkungen und Schwangerschaftspläne sollten geführt werden. Bei bestehender Möglichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft sollte bei derzeit unklarer minimal wirksamer Dosis sicherheitshalber bei nicht anderweitig bestehender Indikation auf die ASS verzichtet werden.

5.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Kolonkarzinomen bei Anlageträgern für das Lynch-Syndrom mit Mutation in einem Hochrisiko-Gen (MLH1/MSH2/EPCAM) sollte die Option einer lokalisationsbezogenen onkologischen Resektion versus einer erweiterten onkologischen Resektion (subtotale Kolektomie) besprochen werden.	
Level of Evidence 3	[194]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Da durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen Karzinome bei fast allen Patienten im Stadium UICC I/II oder sogar als prämaligene Adenome entdeckt werden [\[195\]](#), [\[196\]](#) und die Penetranz unvollständig ist, wird nicht generell eine prophylaktische Kolektomie bzw. Proktokolektomie empfohlen. Individuelle Konstellationen wie endoskopisch nicht abtragbare Adenome, regelhaft schwierige Koloskopien, nicht ausreichende Kolonvorbereitung trotz adäquater Abführmaßnahmen und fehlende Compliance können eine Empfehlung zu einer prophylaktischen Kolektomie rechtfertigen. Bei Nachweis eines Karzinoms werden die Patienten nach tumorchirurgischen Gesichtspunkten im Sinne einer onkologischen Resektion operiert (siehe auch [Kapitel 8](#)).

Da allerdings das Risiko für das Auftreten für ein metachrones KRK deutlich erhöht ist, kann bei der Erstdiagnose eines KRK bei Anlageträgern einer (wahrscheinlich) pathogenen MLH1 oder MSH2/EPCAM-Variante eine erweiterte Operation unter Abwägung der Vor- und Nachteile erwogen werden. Bei Anlageträgern einer (wahrscheinlich) pathogenen MSH6 oder PMS2-Variante soll eine prophylaktisch erweiterte Resektion bei Diagnose eines KRK wegen der deutlich niedrigeren Penetranz der Mutation nicht regelhaft erfolgen. Dies liegt an den Daten aus dem niederländischen Register begründet, wo 527 Patienten mit Lynch-Syndrom und einem primären KRK untersucht wurden. Es erfolgte eine Gruppierung anhand des KRK-Risikos in high-risk (MLH1/MSH2) und low-risk (MSH6/PMS2) und in Patienten, die eine erweiterte chirurgische Resektion (Kolektomie) oder partielle Resektion erhielten. Es zeigt sich, dass Patienten mit partieller Resektion bei einer low-risk Situation das gleiche Risiko für ein metachrones KRK hatten, wie Betroffene mit Kolektomie und high-risk [\[194\]](#).

Zusätzlich zeigte sich in der Subgruppe an Patienten einer high-risk Situation mit der Diagnose des primären KRKs nach dem Jahr 2000 kein Unterschied mehr im Auftreten eines metachronen KRKs in Abhängigkeit des Ausmaßes der Voroperation. Die Autoren postulieren, dass dies an der verbesserten endoskopischen Vorsorge/Therapie liegt.

Hierbei ist aber anzumerken, dass bei der Erstdiagnose eines Rektumkarzinoms eine Operation nicht angeboten werden sollte, da hier eine primäre Therapie mittels Immuncheckpointblockade erfolgen kann [\[197\]](#).

5.4.1.1 Adenomatöse Polyposis – FAP

Hintergrund

Patienten mit einer Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) weisen in der Regel multiple (>10 synchrone) tubuläre und tubulovillöse Adenome im Dickdarm auf und tragen entsprechend ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung stark erhöhtes KKR-Risiko. Die Erkrankung wird ausgelöst durch pathogene Keimbahn-Varianten im APC-Gen, welche autosomal-dominant vererbt werden. Neben den kolorektalen Adenomen weisen die Betroffenen häufig Adenome im Duodenum und seltener im Magen auf, welche ebenfalls entarten können. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko für extrakolonische Tumore, insbesondere für Desmoidtumore, Osteome, Schilddrüsenkarzinome und in geringerem Maße für Pankreaskarzinome sowie im Kindesalter für Hepatoblastome und Medulloblastome. Weitere früher diagnostisch wichtige Symptome wie kongenitale Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) und Drüsenkörperzysten sind nicht spezifisch und heute eher in den Hintergrund getreten. Aufgrund des deutlich erhöhten Tumorrisikos werden den Patienten engmaschige Früherkennungs-Untersuchungen und ggf. eine prophylaktische Kolektomie empfohlen.

5.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Der Beginn der kolorektalen Überwachung bei asymptomatischen Trägern einer pathogenen APC-Keimbahn-Mutation soll ab dem 12. – 14. Lebensjahr mittels Koloskopie empfohlen werden. Bei Familien mit einem attenuierten kolorektalen Phänotyp soll dies ab dem 18. – 20. Lebensjahr empfohlen werden. Bei symptomatischen Patienten mit einer pathogenen Keimbahn-Mutation im APC-Gen oder bei Patienten mit erstgradig Verwandten mit einer FAP soll die koloskopische Überwachung ab klinischer Diagnose erfolgen.	
Level of Evidence 4	[140] , [198]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den aktuellen internationalen Leitlinien wird empfohlen, mit der Koloskopie-Überwachung oder dem Screening im Alter von 12-14 Jahren zu beginnen, bei dem molekulargenetischen Nachweis einer (wahrscheinlich) pathogenen APC-Variante [\[199\]](#). Das Risiko eines kolorektalen Karzinoms unter 20 Jahren ist sehr gering und unter 15 Jahren extrem selten [\[200\]](#). Bei Anlageträgern mit FAP-bezogenen Symptomen wie rektalen Blutungen, chronischem Durchfall oder schleimigem Ausfluss sollte in jedem Alter eine Koloskopie durchgeführt werden. Die koloskopische Überwachung führt nachweislich zu einem verringerten Auftreten des kolorektalen Karzinoms und der damit verbundenen Sterblichkeit. Daten zu den Ergebnissen von Polyposisregistern haben gezeigt, dass bei symptomatischen Patienten die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms 50 – 70 % betrug, verglichen mit 3 – 10 % bei Patienten, die durch eine vom Register initiierte Überwachung identifiziert wurden. Durch Überwachung und prophylaktische Maßnahmen konnte die KKR-assoziierte Sterblichkeit gesenkt werden. Die koloskopische Überwachung ermöglicht eine Bewertung der Adenomlast und

-verteilung, die als Richtschnur für den Zeitpunkt und die Art der erforderlichen prophylaktischen Operation dienen kann.

5.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Koloskopie soll bei FAP-Patienten in Abhängigkeit des kolorektalen Phänotyps erneut durchgeführt werden. Bei 0 – 20 Polypen (< 5 mm Größe) sollte eine Koloskopie nach 2 Jahren, und bei 20 – 200 Polypen (alle < 1 cm Größe) nach einem Jahr durchgeführt werden. Bei mehr als 200 Polypen soll das Intervall je nach Größe und möglicher Operationsindikation gewählt werden.	
Level of Evidence 4	[198], [199], [200], [201], [202]	

Hintergrund

Es existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine suffizienten Daten zum klaren endoskopischen Management. Allerdings gibt es ein empfohlenes Staging-System der International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors (InSIGHT), mit daraus resultierenden Überwachungsintervallen [201]. Als mögliche Kriterien für ein Überwachungsintervall von zwei Jahren werden das Vorhandensein von 0 – 20 Polypen mit einer max. Größe von 5 mm und fehlenden Symptomen angesehen. Bei 20 – 200 Polypen mit einer max. Größe von 9 mm kann eine erneute endoskopische Untersuchung nach 12 Monaten erfolgen. Bei mehr als 200 Polypen sollte das Untersuchungsintervall nach Größe und möglicher Operationsindikation angepasst werden.

5.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einer FAP besteht eine relative Indikation zur Risiko-reduzierenden Operation bei mehreren Polypen > 1 cm im Durchmesser, Adenomen mit hochgradigen Dysplasien (HGIEN) und einem signifikanten Anstieg der Polypenlast im Verlauf der Koloskopien. Bei einem endoskopisch nicht kontrollierbaren Befund sollte eine Risiko-reduzierende Operation in einem multidisziplinären Setting an einem Expertenzentrum empfohlen werden. Als Operationsoptionen bestehen die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose (IRA), Proktokolektomie mit ileoanaler Pouch-Anastomose (IPAA) oder die Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma. Das Rektum kann erhalten werden bei weniger als 20 Adenomen im Rektum, wenn die meisten davon < 5 mm sind, bzw. die größeren endoskopisch entfernt werden können.	
Level of Evidence 4	[202] , [203] , [204] , [205] , [206] , [207] , [208] , [209] , [210]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die beiden wichtigsten Optionen für die Risikoreduzierende Operation des Kolons sind die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose (IRA) und die Proktokolektomie mit analer Pouch-Anastomose (IPAA). Bei der IRA bleibt das Rektum erhalten, während bei der IPAA eine Rektumresektion durchgeführt wird. Die Rekonstruktion erfolgt unter Kontinenserhalt mit einem Reservoir aus dem terminalen Ileum (ileoanaler Pouch).

In einer internationalen, multizentrischen Kohortenstudie wurde das langfristige Risiko für die Entwicklung eines KKR nach IRA oder IPAA untersucht. Von 685 Patienten, die zwischen 1990 und 2023 operiert wurden, entwickelten 2,2 % nach IRA und 0,9 % nach IPAA ein Karzinom. Die kumulierte 10- und 20-Jahres-Inzidenz für KKR betrug nach IRA 1,6 % bzw. 2,5 % und nach IPAA 0,4 % bzw. 0,9 %. Das geringe Karzinomrisiko kann sowohl durch eine optimierte Auswahl der Operationsmethode als auch durch eine enge endoskopische Überwachung, einschließlich prophylaktischer Polypektomien, bedingt sein [\[211\]](#).

Das Risiko einer erforderlichen sekundären Proktektomie nach IRA bei Patienten mit weniger als 5 Rektumadenomen und weniger als 1.000 Kolonadenomen ist sehr gering [\[212\]](#). Bei Patienten mit 5 bis 20 Rektumadenomen vor der Operation liegt die Proktektomierate bei 13 %, bei 20 oder mehr Rektumadenomen steigt die Proktektomierate auf 54 %. Das Risiko für ein Karzinom im Pouch ist gering, während Neoplasien in einer Rektummanschette vor allem bei der Technik einer Doublestaple-Anastomose zunehmend häufiger werden durch die Länge der Beobachtungsjahre und dem steigenden Alter der Patienten. Das Karzinomrisiko im analen Übergangsbereich ist sehr gering. Karzinome werden häufiger in der Rektummanschette/anale Transitionszone (ATZ) als im Pouch selbst entdeckt [\[203\]](#). Eine höhere Inzidenz von Adenomen in der ATZ (und in der Rektummanschette) ist bei Patienten mit verbliebenem Rektumepithel dokumentiert. Es wird empfohlen, die Rektummanschette bei der

Durchführung einer IPAA nicht zu belassen oder zumindest so kurz wie möglich zu halten.

Im Falle einer Resektionsindikation wegen einer malignen Entartung an der Pouchanal Anastomose oder bei Malignomentstehung im Pouch oder bei zunehmender Inkontinenz kann die Option eines kontinenten Ileostomas (Kock-Pouch) angeboten werden. Hierzu sollte auf erfahrende Kock-Pouch-Zentren verwiesen werden. Allerdings zeigt eine aktuelle Arbeit, dass gerade beim Kock-Pouch die Rate an Adhäsionen als auch Desmoiden deutlich erhöht ist. Hierüber sollte der Patient informiert werden [204].

5.21	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die endoskopische Überwachung nach erfolgter risikoreduzierender Operation sollte stratifiziert werden nach Ausmaß der Voroperation als auch nach dem jeweils erhobenen endoskopischen Befund. Bei Patienten nach erfolgter Kolektomie mit IRA sollte eine Sigmoidoskopie alle 1-2 Jahre erfolgen mit der endoskopischen Entfernung aller Polypen > 5 mm. Eine Pouchoskopie nach erfolgter Proktokolektomie mit IPAA sollte alle 1-2 Jahre erfolgen mit einer besonderen Inspektion der residuellen rektalen Mukosa bzw. der analen Transitionszone. Eine Verkürzung des Intervalls kann je nach Polypenlast (Anzahl und Größe) und Histologie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Daten zur Überwachung nach IRA sind aufgrund einer gemischten Patientenpopulation (Diagnose basierend auf Phänotyp vs. Mutation und Überwachung für Primärkrebs vs. metachron), unterschiedlicher Überwachungsprotokolle und Empfehlungen uneinheitlich. Einige Empfehlungen sehen die Entfernung aller Polypen unabhängig von ihrer Anzahl vor, andere empfehlen eine jährliche Endoskopie mit Polypektomie aller Polypen > 5 mm [205], [206]. Dies liegt daran, dass die Adenom-Karzinom-Sequenz bei der FAP analog zum sporadischen KRK zu sehen ist. Das kumulative Risiko eines Rektumkarzinoms nach IRA schwankt zwischen 6 % und 33 % [205], [206], [207], während das kumulative Risiko, an einem Rektumkarzinom zu sterben, zwischen 9 % und 12,5 % liegt. Polypen im Rektumrest können zunächst endoskopisch behandelt werden. Wenn dies nicht endoskopisch möglich ist, oder die Kriterien für eine Proktokolektomie erfüllt sind, sollte ein chirurgisches Vorgehen mit sekundärer Proktomie und IPAA erwogen und mit dem Patienten besprochen werden.

Nach einer Proktokolektomie mit ileoanaler Pouch-Operation schwankt die Inzidenz von Adenomen im Pouch zwischen 6,7 % und 78 % [208], [209], [210]. Die Inzidenz steigt mit der Zeit nach der Operation und scheint eher mit dem Alter des Pouches als mit dem Alter der Patienten zusammenzuhängen [213], [214].

5.22	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Überwachung des oberen Gastrointestinaltraktes sollte zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr begonnen werden. Hierbei sollte die Inspektion der Papille gewährleistet sein durch den Gebrauch eines Duodenoskops oder einer transparenten Aufsatzkappe auf dem Gastroskop. Das Überwachungsintervall ist abhängig vom endoskopischen Befund des Magens und Duodenums. Der Bereich mit dem am weitesten fortgeschrittenen Stadium sollte das Überwachungsintervall (6 Monate – 3 Jahre) bestimmen. Zur duodenalen Risikostratifizierung wird die Spigelman-Klassifikation benutzt.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es wurden mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung von Adenokarzinomen des Duodenums und der Papille untersucht, von denen einige für beide relevant sind. Zu den Risikofaktoren für das duodenale Adenokarzinom gehören Spigelman-Stadium IV (OR 8,8, KI 95% 2,1-36,6), hochgradige Dysplasie bei duodenalen Adenomen (OR 9,2, KI 95% 1,7-49,9), duodenale Adenome mit einer Größe von mehr als 10 mm (OR 6,2, KI 95% 1,7-23,1), villöse Histologie und hochgradige Dysplasie der Papille [215], [215], [216], [217]. Das Gesamtrisiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Papille ist geringer als für ein Duodenalkarzinom [218]. Zu den Risikofaktoren für ein Adenokarzinom der Papille gehören (ohne spezifische Altersschwelle) eine villöse Histologie oder eine hochgradige Dysplasie in Papillenbiopsien, eine Ampullengröße von mehr als 1 cm und das Vorliegen eines Adenoms der Papille [219], [218]. Der Spigelman-Score allein sagt das Risiko für ein Papillenkarzinom jedoch nur schlecht voraus.

Das Lebenszeitrisiko für Duodenalkarzinome bei FAP beträgt 18 % (KI 95 % 8-28 %) und steigt mit zunehmendem Alter stetig an (3,2 % im Alter von 40 Jahren, 7,6 % im Alter von 60 Jahren, 34,0 % im Alter von 73 Jahren) [220], [221]. Das mittlere Alter, in dem eine hochgradige Dysplasie diagnostiziert wird, liegt bei 73 Jahren, aber das Risiko variiert ebenfalls mit dem Alter (5,7 % im Alter von 40 Jahren, 15,2 % im Alter von 50 Jahren, 23,2 % im Alter von 60 Jahren) [222], [223]. Das kumulative Lebenszeitrisiko, eine Spigelman-Polyposis im Stadium IV zu entwickeln, liegt bei 35 % mit einer altersabhängigen Betroffenheit (10 % im Alter von 50 Jahren, 20 % im Alter von 57 Jahren, 30 % im Alter von 70 Jahren) [224]. Darüber hinaus entwickeln 88 % der FAP-Patienten eine Duodenalpolyposis (KI 95 % 84-93 %), wobei die Inzidenz von Duodenalpolypen mit dem Alter zunimmt (20 % im Alter von 37 Jahren, 40 % im Alter von 45 Jahren, 60 % im Alter von 55 Jahren, 80 % im Alter von 65 Jahren). Obwohl die meisten Studien empfehlen, mit dem Screening zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr zu beginnen, ist es wichtig zu wissen, dass die Prävalenz der Duodenalpolyposis in diesem Alter oft über 30 % liegt, wobei bis zu 10 % bereits fortgeschritten sind und seltene Fälle bei der ersten Endoskopie ein Karzinom aufweisen (< 2 %) [225], [224], [226], [227], [228], [229]. Daher kann die erste endoskopische Untersuchung nach dem 18. Lebensjahr erfolgen.

5.23	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die endoskopische Polypektomie aller nicht-ampullären duodenalen Polypen > 10 mm sollte erfolgen. Polypen mit einer Größe von 5 - 10 mm können endoskopisch überwacht oder entfernt werden. Papillenadenome mit einer Größe > 10 mm und/oder villöser Histologie und/oder hochgradiger Dysplasie sollten endoskopisch reseziert werden. Bei dem Nachweis eines Karzinoms oder dem endoskopisch hochgradigen Verdacht auf ein Karzinom sollte eine chirurgische Resektion erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit fortgeschrittener duodenaler Polyposis (Spigelman Stadium III oder IV) oder fortgeschrittenen ampullären Läsionen (> 10 mm oder mit hochgradiger Dysplasie) sollten einem endoskopischen Downstaging unterzogen werden. Duodenale Polypen, die größer als 10 mm sind, sollten entfernt werden, da Läsionen unter 10 mm selten hochgradige Dysplasie oder invasives Karzinom enthalten [230]. Das Überleben von Patienten mit behandelten Adenomen größer als 10 mm und Patienten unter Beobachtung mit Adenomen kleiner als 10 mm unterschied sich nicht signifikant (7,13 vs. 9,72 Jahre, $p=0,08$). Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,5 Jahren musste keines der Duodenaladenome unter Beobachtung behandelt werden [230].

Bei einer Stadium IV duodenalen Polyposis wurde traditionell eine Risiko-reduzierende Operation empfohlen, aber ein endoskopisches Downstaging kann die Karzinom-freie Beobachtungszeit verlängern (74 % nach 89 Monaten) [221], [231]. Die chirurgische Risikoreduktion (Operation nach Whipple oder Pankreas-erhaltende Duodenektomie) ist jedoch mit einer erheblichen kurzfristigen Mortalität (etwa 5 %) und Morbidität (30 - 63 %) verbunden und sollte daher nur sorgfältig ausgewählten Patienten angeboten werden [232], [233], [234], [235].

5.24	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Das Risiko für Magenkarzinome bei Patienten mit einer FAP ist erhöht. Die endoskopische Inspektion des Magens mit einem besonderen Fokus auf gastrische Adenome und dysplastische Drüsenkörperzysten sollte empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine gastrische Polyposis im Sinne von Drüsenkörperzysten im Fundus und Corpus ist ein häufiger Befund im Magen von FAP-Patienten mit einer Prävalenz zwischen 26 % bis 88 % [236], [237]. Neuere Daten weisen auf eine steigende Inzidenz von Magenkarzinomen bei FAP-Patienten hin [Leone, PJ et al. 2019]. In der bisher längsten (5,9 +/- 3,4 Jahre Follow-up) und größten Studie zur Langzeitbeobachtung von Funduspolypen bei FAP-Patienten (35 FAP-Patienten mit 118 Beobachtungs-Polypektomien)

wurde ein neuartiges Beobachtungsprotokoll für die endoskopische Polypektomie vorgeschlagen [238]. Darin wurde die endoskopische Entfernung mehrerer Drüsenkörperzysten mit einer Standard-Kaltschlingenpolypektomie vorgeschlagen. Die longitudinale Sammlung großer pathologischer Proben deutet darauf hin, dass sich diese Läsionen zu Dysplasien und Karzinomen entwickeln können.

Magenadenome treten bei FAP-Patienten häufig vor dem Hintergrund einer Polyposis im Corpus/Fundus auf, was die Erkennung und Identifizierung von Magenadenomen manchmal schwierig macht [Leone, PJ et al. 2019], [239], [240]. Infolgedessen ist die Prognose von Magenkarzinomen bei FAP-Patienten nach wie vor schlecht, was hauptsächlich auf das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose zurückzuführen ist [Leone, PJ et al. 2019], [241]. Die Prävalenz von Magenadenomen bei FAP liegt bei 14 % mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren zum Zeitpunkt der Adenomdiagnose [242]. Etwa 95 % der Adenome entwickeln eine niedriggradige Dysplasie, wie die größte verfügbare Studie zeigt, in der bei 98 von 104 Adenomen eine niedriggradige Dysplasie festgestellt wurde. Außerdem hat etwa ein Drittel aller Patienten (37/104) mehrere Adenome. Während Adenome in der Regel einen gutartigen Verlauf nehmen, berichtet die bisher umfassendste Studie, dass 5 % der FAP-assoziierten Adenome eine HGD entwickeln. Darüber hinaus steigt das Risiko für eine HGD proportional mit der Größe des Adenoms ($P = 0,04$) [242]. So wiesen 33 % der Adenome mit einer Größe von mehr als 20 mm eine HGD auf. Es ist daher zu erwarten, dass die Entfernung der Magenadenome die Progression zum Adenokarzinom verhindert. Während der Nachbeobachtung nach Polypektomie entwickelten weniger als 5 % der FAP-Patienten mit Magenadenomen in der Anamnese (3/104) ein metastasierendes Magenadenokarzinom mit einem mittleren Alter von 60 Jahren (Spanne 50 – 73 Jahre) und einer mittleren Zeit von 66 Monaten von der Adenomdiagnose bis zum Karzinom. Von den Patienten mit einem Adenom hatten 83 % auch eine Funduspolyposis.

[243], [244], [245], [238]

5.25	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Indikation zur risikoreduzierenden Operation der duodenalen Polyposis (Operation nach Whipple oder Pankreas-erhaltende Duodenektomie) sollte unabhängig von der Spigelman-Klassifikation an einem Expertenzentrum gestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Duodenale und ampulläre Adenome stellen ein erhebliches Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms dar. Patienten mit fortgeschrittener duodener Polyposis (Spigelman-Stadium III oder IV) oder fortgeschrittenen ampullären Läsionen (> 10 mm oder mit HGD) sollten entweder chirurgisch oder endoskopisch reseziert werden [246]. Bei gutartigen Läsionen sollte die endoskopische Behandlung die Methode der Wahl sein. Das endoskopische Downstaging der duodenalen Polyposis unterbricht die Adenom-Karzinom-Sequenz und verlängert das kreisfreie Überleben signifikant [229], [231], [247]. Nach endoskopischem Downstaging im Spigelman-Stadium IV erreicht die duodenale Polyposis im Median 37 Monate lang nicht mehr das Stadium IV, obwohl das Karzinomrisiko auch nach dem Downstaging bestehen bleibt. Das

karzinomfreie Überleben nach endoskopischer Behandlung eines fortgeschrittenen Adenoms ist ähnlich wie bei Personen ohne fortgeschrittenes Adenom (7,13 Jahre, Spanne 4,59-8,57 vs. 9,72 Jahre, Spanne 4,64-16,83, $p = 0,08$) [228]. Schließlich bietet die endoskopische Behandlung von duodenalen und ampullären Adenomen ein chirurgisches und karzinomfreies Überleben von 74 % nach 89 Monaten und von 71 % nach 71 Monaten (für die duodenale bzw. ampulläre Therapie) [231]. Papillenadenome bei FAP können ebenfalls sicher endoskopisch behandelt werden. Die Größe ist nicht per se eine Kontraindikation für die endoskopische Behandlung, jedoch ist eine hohe endoskopische Expertise erforderlich. Die Rezidivrate von 20 % nach erfolgter Papillektomie ist zu beachten, vor allem aber, dass es auch zu sehr späten Rezidiven bei FAP-Patienten kommen kann [248].

Dies zeigt, dass die Indikation zur Risikoreduzierenden Operation mehrere Faktoren berücksichtigen muss, die nur mit einer entsprechenden Expertise beurteilt werden können.

Als operatives Verfahren wird mittlerweile die Pankreatico-Duodenektomie empfohlen. Dies liegt daran, dass es keinen Unterschied gibt in Bezug auf das Auftreten eines pankreopriven Diabetes oder einer exokrinen Pankreasinsuffizienz zwischen den Operationsoptionen einer Pankreas-erhaltenen Duodenektomie oder einer Pankreatico-Duodenektomie [249], [250]. Schließlich scheint das Risiko einer jejunalen Polyposis nach einer pankreassparenden Duodenektomie höher zu sein als nach einer Pankreatico-Duodenektomie (HR 4,0, 95 % KI 1,6-10,0) und erreicht nach 71 Monaten Follow-up bis zu 31 % [251], [252]. Daher gibt es keine ausreichenden Belege für einen klinischen Vorteil der pankreassparenden Duodenektomie gegenüber der Pankreatico-Duodenektomie.

5.26	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach risikoreduzierender Operation sollten das Neo-Duodenum und Jejunum endoskopisch überwacht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach einer Risikoreduzierenden Duodenalresektion (Ausmaß der Operation 5.25) können sich Adenome sowohl im Bulbus duodeni (10,9 % Inzidenz) als auch im übrigen Jejunum (51-59,4 % Inzidenz) entwickeln [251], [252], [253]. Die mediane Zeit bis zur Entdeckung von Jejunum-Polypen nach der Operation beträgt 22-84 Monate. Solche Polypen sind in der Regel klein und adenomatös, können sich aber zu Karzinomen entwickeln (2,4 %) [253]. Das Risiko einer jejunalen Polyposis scheint nach einer pankreasschonenden Duodenektomie höher zu sein als nach einer Pankreas-Duodenektomie (HR 4,0, 95 % c.i. 1,6-10,0) und einer segmentalen Duodenektomie ($P = 0,048$) [251], [252].

5.27	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit einer FAP haben mögliche extraintestinale Manifestationen. Das Risiko für die Entwicklung von Desmoiden ist erhöht. Eine diagnostische Bildgebung kann bei asymptomatischen, abdominell voroperierten FAP-Patienten erfolgen, wenn eine weitere Operation geplant ist. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko für ein papilläres Schilddrüsenkarzinom. Ein Screening mittels Ultraschalls kann alle 1 – 4 Jahre bei FAP-Patienten ab dem 15. Lebensjahr erfolgen.	
Level of Evidence 4	[254], [255], [256], [257], [258], [259], [260], [261]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit einer FAP haben ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Desmoiden. Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Studien zu Screeningverfahren, auch ist der natürliche Verlauf von Desmoiden sehr variabel. Erschwerend sind auch die limitierten Therapieverfahren.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von Desmoiden wird ein weibliches Geschlecht, aber auch bereits erfolgte abdominelle Operationen angesehen. Hier ist insbesondere das Risiko nach erfolgter IPAA erhöht [262]. Somit wird bei bereits voroperierten Patienten eine abdominelle Bildgebung vor einer erneuten Operation empfohlen [204]. Zur Einschätzung und Therapie sollte die Vorstellung an einem FAP- oder Desmoidzentrum erfolgen.

Die berichtete Prävalenz von Schilddrüsenkrebs bei FAP-Patienten liegt zwischen 1,5 % und 12 % [263], [264]. In einer Übersichtsarbeit wurde die gepoolte Prävalenz von Schilddrüsenkrebs auf 2,6 % (95 % CI 1,3-4,8) geschätzt [265]. Die Autoren stellten jedoch fest, dass Studien, die ein Ultraschall-Screening-Programm einführten, und Studien, die nach 2002 veröffentlicht wurden, eine höhere Prävalenz von Schilddrüsenkrebs berichteten. Das Alter, in dem Schilddrüsenkrebs bei FAP-Patienten diagnostiziert wird, variiert von Studie zu Studie und liegt je nach untersuchter Population zwischen 26 und 42 Jahren [263], [266], [267], [268]. Jüngeres Alter und weibliches Geschlecht sind bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von papillärem Schilddrüsenkrebs. Bei jungen Patienten mit negativem Schilddrüsenultraschall ist es unwahrscheinlich, dass sie in den nächsten 4-5 Jahren an Schilddrüsenkrebs erkranken [268].

[269], [270]

MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)

Hintergrund

Die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP) stellt eine wichtige Differentialdiagnose zur FAP dar. Anders als bei der FAP weisen die Betroffenen allerdings typischerweise eine

Mischung aus tubulären/tubulovillösen Adnenomen und sessil-serratierten Läsionen/hyperplastischen Polypen im Dickdarm auf. In der Regel ist die Zahl der Polypen geringer als bei der FAP, die Betroffenen erkranken zudem in etwas höherem Alter. Aufgrund der Darmpolypen besteht auch bei der MAP ein erhöhtes Risiko für KRK, so dass engmaschige Früherkennungs-Untersuchungen indiziert sind. Diese berücksichtigt auch den oberen Gastrointestinaltrakt, da auch hier ein erhöhtes Risiko für Adenome und Karzinome besteht. Bei etwa 20 % der Patienten besteht eine Duodenalpolyposis, das Lebenszeitrisko für ein Duodenalkarzinom beträgt etwa 4 %. Zudem sind weitere extraintestinale Tumoren mit der MAP assoziiert, insbesondere Ovarial- und Blasenkarzinome, ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome und Mammakarzinome wird diskutiert. Die Tumorprädisposition wird autosomal-rezessiv vererbt, so dass die Polyposis nur dann auftritt, wenn beide Kopien des MUTYH-Gens eine krankheitsverursachende Variante tragen.

5.28	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit einer MUTYH-assoziierten Polyposis (MAP) sollte die koloskopische Überwachung ab dem 18. Lebensjahr mit einem anschließenden jährlichen Überwachungsintervall empfohlen werden. Bei einem endoskopisch nicht kontrollierbaren Befund (siehe Kriterien wie bei FAP) sollte eine Risiko-reduzierende Operation in einem multidisziplinären Setting diskutiert werden. Das Ausmaß der Operation richtet sich nach der rektalen Polyposis (siehe FAP). Eine Überwachung des oberen Gastrointestinaltrakts sollte ab dem 35. Lebensjahr empfohlen werden. Das Intervall richtet sich nach dem erhobenen Befund, sollte aber nicht einen Zeitraum von 3 Jahren überschreiten.	
	Starker Konsens	

Seltenere adenomatöse Polyposis-Syndrome

Hintergrund

In den letzten Jahren wurden weitere adenomatöse Polyposis-Syndrome beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für KRK und ggf. weitere assoziierte Tumorerkrankungen einhergehen. Hierzu gehören beispielsweise die NTHL1-assoziierte Polyposis, die Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis (POLD/POLD1) sowie die MSH3- und die MBD4-assoziierte Polyposis. Eine Diagnosestellung anhand der klinischen Befunde ist in der Regel nicht möglich, diese erfolgt meistens durch eine molekulargenetische Panel-Diagnostik der infrage kommenden Gene. Da einige der Syndrome mit einem breiten extraintestinalen Tumorspektrum einhergehen, spricht man auch vom NTHL1- oder MBD4-assoziierten Tumorsyndrom.

5.29	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Seltenere adenomatöse Polyposis-Formen (z.B. NTHL1, POLE, POLD1) gehen mit einem möglicherweise erweiterten Tumorspektrum einher. Diesen Betroffenen sollte eine dauerhafte Betreuung in spezialisierten Zentren empfohlen werden. Aus Ermangelung an Syndrom-spezifischer Evidenz orientiert sich die gastrointestinale bzw. kolorektale Früherkennung/Vorsorge an den Empfehlungen für die (attenuierte) FAP bzw. MAP (Kapitel 5.5.1).	
	Starker Konsens	

Serratiertes Polyposis-Syndrom (SPS)

Hintergrund

Die serratierte Polyposis ist die häufigste Form der gastrointestinalen Polyposis, die Diagnose wird bei bis zu 0,4 % aller Vorsorgekoloskopien gestellt [\[271\]](#). Es besteht bei den Betroffenen und auch den engen Verwandten ein erhöhtes KRK-Risiko. Die Ursachen der Erkrankung sind bislang weitgehend unbekannt. Eine multifaktorielle Genese, bei der genetische und nicht-genetische Risikofaktoren eine Rolle spielen, ist anzunehmen. Nur in 1 – 3 % der Fälle wird mit dem Nachweis einer pathogenen Keimbahn-Variante im RNF43-Gen eine autosomal-dominante Form diagnostiziert [\[272\]](#). Die Diagnose wird deshalb in der Regel klinisch gestellt anhand der WHO-Kriterien für die serratierte Polyposis. Hiernach ist die Diagnose zu stellen, wenn mindestens 5 große (≥ 5 mm, zwei ≥ 10 mm) serratierte Läsionen proximal des Rektums vorliegen oder über 20 serratierte Läsionen über den Dickdarm verteilt (≥ 5 proximal des Rektums). Allerdings erfüllen viele, insbesondere junge Patienten diese Kriterien erst im weiteren Verlauf der Erkrankung, sodass bereits bei Verdacht auf eine serratierte Polyposis engmaschige Früherkennungs-Untersuchungen indiziert sind.

5.30	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei einem serratierten Polyposis-Syndrom (SPS) sollten endoskopisch alle Polypen ≥ 5 mm und alle Polypen mit dem makroskopischen Verdacht auf eine Dysplasie entfernt werden. Beim Nachweis eines fortgeschrittenen Polypen (sessil serratierte Läsion mit ≥ 10 mm im Durchmesser und/oder Dysplasie oder fortgeschrittenes Adenom) oder ≥ 5 nicht fortgeschrittene Polypen (Adenome oder SSLs ≥ 5 mm) sollte das Überwachungsintervall ein Jahr betragen. Bei Patienten ohne Nachweis eines fortgeschrittenen Polypen oder < 5 nicht fortgeschrittenen Polypen sollte das Intervall zwei Jahre betragen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das endoskopische Management von Patienten mit einem serratierten Polyposis-Syndrom beinhaltet mehrere Aspekte. Das Therapieziel ist es, alle Polypen ≥ 5 mm und

alle Polypen mit dem makroskopischen Verdacht auf eine Dysplasie endoskopisch abzutragen. Dies kann aufgrund der zum Teil hohen Polypenlast oft nur in mehreren Therapiesitzungen erreicht werden, da eine große Anzahl von Polypektomien in einer oder mehreren Sitzungen durchgeführt werden muss. Entsprechend sollten diese Patienten in spezialisierten Zentren mit erfahrenen Endoskopikern betreut werden, um unnötige chirurgische Eingriffe zu vermeiden.

Das Risiko, während der endoskopischen Überwachung nach der Diagnose und dem Clearing der anfänglichen Polypenlast an einem KRK zu erkranken, scheint gering zu sein. In einer aktuellen Studie wurden 271 SPS-Patienten prospektiv über einen mittleren Zeitraum von 3,6 Jahren mittels eines personalisierten Überwachungsprotokolls beobachtet. Die Patienten wurden je nach ihrer letzten Polypenlast und dem Risiko für metachrone fortgeschrittene Neoplasien in Abständen von entweder 1 oder 2 Jahren überwacht. Ein Überwachungsintervall von einem Jahr wurde empfohlen, wenn eine oder mehrere fortgeschrittene sessil serratierte Läsionen oder Adenome entfernt worden waren; wenn kumulativ fünf oder mehr relevante Polypen (sessil serratierte Läsionen [unabhängig von der Größe], Adenome [unabhängig von der Größe] und/oder hyperplastische Polypen > 5 mm) entfernt worden waren; oder wenn während der letzten Überwachungs-/Clearing-Phase eine Operation erforderlich war. In allen anderen Fällen wurde ein Überwachungsintervall von zwei Jahren empfohlen. Die kumulative Inzidenz von KRK und fortgeschrittener Neoplasie nach fünf Jahren betrug 1,3 % bzw. 44 %. Bei der Mehrheit der Patienten wurde ein Zwei-Jahres-Intervall empfohlen. Bei Anwendung des Zwei-Jahres-Protokolls lag die Inzidenz fortgeschrittener Neoplasien bei der nächsten Koloskopie bei 16 %, verglichen mit 24 % bei dem verkürzten Ein-Jahres-Intervall (Odds Ratio 0,57, 95% CI 0,31–1,07). Diese Daten deuten darauf hin, dass die Überwachung sicher und weniger belastend als die Clearing-Phase ist und dass das Überwachungsintervall bei einem Großteil der Patienten auf zwei Jahre verlängert werden kann [273], [271], [274], [275].

5.31	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei erstgradig Verwandten von Patienten mit einem serratierten Polyposis-Syndrom sollten die Vorsorgekoloskopien ab dem 40. Lebensjahr bzw. 10 Jahre vor dem Alter der Diagnose bei dem Betroffenen angeboten werden.	
	Starker Konsens	

[276]

Hamartomatöse Polyposis-Syndrome

Hintergrund

Bei den hamartomatösen Polyposis-Syndromen besteht ebenfalls eine Neigung zu Darmpolypen und KRK. Neben den namensgebenden hamartomatösen Polypen finden sich bei den Betroffenen häufig auch weitere Polypenhistologien, insbesondere tubuläre/tubulovillöse Adenome. Nur beim Peutz-Jegheers-Syndrom treten histologisch Syndrom-spezifische Polypen (Peutz-Jegheers-Polypen) auf. Das KRK-Risiko steht hierbei nicht immer im Vordergrund, da die Patienten auch ein erhöhtes Risiko für ein häufig breites Spektrum weiterer Tumoren und Symptome tragen. Beispielsweise sind

das Peutz-Jeghers-Syndrom und das PTEN-Hamartom-Tumorsyndrom mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko assoziiert.

Valide Vorsorgeempfehlungen können wegen der spärlichen Datenlage nicht gegeben werden. Für die häufigeren Syndrome wurden von einzelnen Experten spezifische Früherkennungsprogramme vorgeschlagen. Eine publizierte Leitlinie zum Peutz-Jeghers-Syndrom hat methodische Defizite und weist für die meisten Empfehlungen nur geringe Evidenzen auf [277]. Die Patienten und Risikopersonen sollten deshalb in enger Abstimmung mit erfahrenen Zentren betreut werden. Für einige Syndrome wurden von Experten spezifische altersabhängige Früherkennungsprogramme vorgeschlagen (Übersicht in [278]), die Empfehlungen weichen allerdings zum Teil deutlich voneinander ab und die Wirksamkeit ist bei den sehr seltenen Syndromen aufgrund geringer Fallzahlen nur schwer zu validieren.

5.32	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Hamartomatöse Polyposis-Formen (Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis, PTEN-Hamartom-Tumorsyndrom) gehen mit einem erweiterten Tumorspektrum und oft sehr variablen Krankheitsverläufen einher. Es handelt sich um sehr seltene Entitäten, bei denen die Betreuung individuell festgelegt werden muss. Den Betroffenen und ihren Familien sollte deshalb grundsätzlich die Betreuung an spezialisierten Zentren empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

5.4.2 Risikogruppe 2: Personen mit klinischem oder molekularpathologischem Verdacht auf eine monogen erbliche Tumoprädisposition oder mit klinisch gesicherter Polyposis, jedoch ohne Nachweis einer ursächlichen Keimbahn-Mutation

5.33	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2a	Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine monogen erbliche Tumoprädisposition (frühmanifestes KHK, auffällige Familienanamnese/familiärer Darmkrebs, Verdacht auf Polyposis) und deren erstgradig verwandten Angehörigen besteht in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter sowie Zahl und Typ der Polypen sowie den Verwandtschaftsbeziehungen der Betroffenen auch ohne Nachweis einer ursächlichen Keimbahn-Mutation weiterhin der Verdacht auf eine erbliche Tumoprädisposition mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhten Risiko für (metachrone) KHK.	
	[279], [280], [281], [282], [283], [284], [285], [286], [287], [288], [289], [290], [291], [292], [293]	
	Starker Konsens	

5.34	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Bei Patienten mit Nachweis Lynch-Syndrom-typischer Auffälligkeiten in der molekularpathologischen Untersuchung des Tumorgewebes (dMMR und/oder MSI; bei MLH1-Ausfall: keine MLH1-Promotermethylierung, keine BRAF-Mutation p.Val600Glu), bei denen aber keine ursächliche Keimbahn-Mutation identifiziert wurde, kann ein Lynch-Syndrom nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Patienten und deren erstgradig verwandte Angehörige haben bei nicht erfüllten klinischen Verdachtskriterien für ein Lynch-Syndrom aber vermutlich kein deutlich erhöhtes Risiko für (metachrone) KRK.	
	Starker Konsens	

5.35	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit KRK und klinischem oder molekularpathologischem Verdacht auf eine monogen erbliche Tumorprädisposition (entsprechend Risikogruppe 2, Tabelle 9) sowie deren erstgradig Verwandten sollten auch bei unauffälligem Befund der genetischen Keimbahn-Diagnostik engmaschigere Koloskopien als für die Allgemeinbevölkerung empfohlen werden. Die Koloskopien sollten 10 Jahre vor dem jüngsten KRK-Erkrankungsalter in der Familie bzw. spätestens mit 40 Jahren beginnen; das Intervall sollte 3 – 5 Jahre betragen. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine kolorektale Polyposis sollten die Früherkennungs-Empfehlungen und Untersuchungsintervalle individuell an den jeweiligen Phänotyp/Krankheitsverlauf angepasst werden. Bei einer klinisch gesicherten Polyposis entsprechen die empfohlenen präventiven Maßnahmen bei den erkrankten Patienten in der Regel denen einer genetisch gesicherten Polyposis (siehe Kapitel 5.4.3).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Detektionsrate von ursächlichen genetischen Keimbahn-Varianten bei Patienten mit Verdacht auf eine erbliche Tumorprädisposition ist in den letzten 10 Jahren deutlich gestiegen, was vor allem den technischen Fortschritten im Bereich der DNA-Sequenzierung und den breiteren diagnostischen Ansätzen im Rahmen von Gen-Panel-Analysen zu verdanken ist. Nichtsdestotrotz werden nach wie vor nicht alle pathogenen Varianten durch die aktuell in der Routine-Diagnostik als Goldstandard eingesetzten Verfahren erkannt. Insbesondere tief intronische Variante, komplexe intragenische Umbauten oder Promotor-Varianten können der diagnostischen Erfassung entgehen. Zudem zeigt sich immer mehr, dass somatische (post-zygotische) Mutations-Mosaik, bei denen die ursächliche genetische Variante nur in einem Teil des Körpers vorliegt und dann in Leukozyten-DNA ggf. nicht detektiert ist, auch bei Tumorprädispositionen eine wichtige Rolle spielen. Bei sporadischen Fällen einer adenomatösen Polyposis wird in 20 – 30 % ein somatisches APC-Mutations-Mosaik beschrieben [\[294\]](#).

Die generelle Empfehlung des Beginns der endoskopischen Vorsorge 10. Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter an einem KRK in der Familie muss bei einem sehr frühen Erkrankungsalter des betroffenen Angehörigen ggf. kritisch hinterfragt und je nach Gesamtkonstellation entsprechend angepasst werden, da eine koloskopische Vorsorge vor dem 18. Lebensjahr nur in seltenen Fällen (z.B. mehreren früh-manifest Erkrankten) deutlich vor dem 18. Lebensjahr gerechtfertigt erscheint.

Angeichts dieser weiterhin bestehenden Limitationen der genetischen Diagnostik sind das klinische Bild und die Familienanamnese weiterhin äußerst relevant zur Identifikation von Familien mit Verdacht auf eine Tumoprädisposition und Empfehlung angemessener präventiver Maßnahmen bei den Patienten und ihren Angehörigen.

Sollte (meist aus therapeutischer und prognostischer Indikation) eine umfangreiche genetische Untersuchung (Sequenzierung) eines KRK erfolgen (große Gen-Panel, Exom-Sequenzierung, Genom-Sequenzierung), sollten die Daten in einem interdisziplinären Molekularen Tumorboard (MTB) mit humangenetischer Beteiligung besprochen werden, um zu entscheiden, ob es sich bei relevanten pathogenen Varianten ggf. um für ein erbliches Tumorsyndrom disponierende Keimbahn-Varianten handeln könnte und eine entsprechende Keimbahndiagnostik bei dem Patienten aus Normalgewebe (i.d.R. Leukozyten-DNA) indiziert ist.

5.4.3 Risikogruppe 3: Personen mit einer auffälligen Familien-Anamnese hinsichtlich Polypen/Darmkrebs ohne Verdacht auf eine monogen erbliche Tumordisposition

Verwandte von Patienten mit KRK

5.36	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2a	Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem KRK haben auch ohne Hinweise auf eine monogene KRK-Prädisposition ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem KRK zu erkranken.	
	[279] , [280] , [281] , [282] , [283] , [284] , [285] , [286] , [287] , [288] , [289] , [290] , [291] , [292] , [293] , [295] , [296]	
	Starker Konsens	

5.37	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Verwandten ersten Grades von Patienten mit KRK sollte in einem Lebensalter, das spätestens 10 Jahre vor dem Auftreten des Karzinoms beim Index-Patienten liegt, eine erste Koloskopie empfohlen werden; spätestens im Alter von 40 Jahren. In Abhängigkeit des Befundes sollte eine Untersuchung zur Darmkrebsvorsorge (Koloskopie mindestens alle 10 Jahre oder iFOBT alle 1 bis 2 Jahre) wiederholt werden (im weiteren Verlauf siehe Kapitel 4).	
	Starker Konsens	

Verwandte von Patienten mit kolorektalem Adenom unter 50 Jahren

5.38	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2b	Verwandte ersten Grades von Patienten, bei denen ein kolorektales Adenom vor dem 50. Lebensjahr nachgewiesen wurde, haben ein erhöhtes Risiko, an einem KRK zu erkranken.	
	[297] , [298] , [107] , [287] , [280] , [299] , [300]	
	Starker Konsens	

5.39	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Verwandten ersten Grades von Patienten, bei denen kolorektale Adenome vor dem 50. Lebensjahr nachgewiesen wurden, soll spätestens in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Auftreten der Adenome bei der Index-Person liegt, eine Früherkennungsuntersuchung (Koloskopie oder iFOBT) auf Darmkrebs angeboten werden, spätestens im Alter von 40 Jahren. Bei positivem Ergebnis eines iFOBT sollte eine Koloskopie empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den meisten Fällen liegt einer KRK-Erkrankung keine monogene Tumörprädisposition zugrunde, sondern ein multifaktorielles Geschehen, bei dem das Zusammenspiel vieler, als einzelne schwacher genetischer Risikofaktoren mit anderen Risikofaktoren (wie Rauchen, Ernährung etc.) zur Krankheitsentstehung führt. Bei Patienten ohne Hinweise auf eine monogene Tumörprädisposition ist entsprechend davon auszugehen, dass viele dieser Risikofaktoren vorliegen, sodass langfristig eine engmaschigere Früherkennung des verbliebenen Dickdarms sinnvoll ist. Da Angehörige ebenfalls einen Teil der Risikofaktoren tragen, ist auch bei ihnen ein leicht erhöhtes Darmkrebsrisiko anzunehmen.

Dies belegen auch Zahlen aus der Literatur. Für Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) eines Patienten mit einem KRK ist das mittlere Risiko 2- bis 3-fach erhöht. Eine weitere, 3- bis 4-fache Risikosteigerung besteht, wenn bei dem Indexpatienten das KRK vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten ist und/oder mehr als ein Verwandter ersten Grades von einem KRK betroffen ist [\[301\]](#), [\[285\]](#), [\[302\]](#), [\[303\]](#), [\[304\]](#), [\[305\]](#), [\[306\]](#), [\[283\]](#), [\[307\]](#), [\[286\]](#), [\[308\]](#), [\[309\]](#), [\[310\]](#), [\[295\]](#), [\[296\]](#). In dieser Gruppe befinden sich allerdings auch bislang unentdeckte hereditäre KRK.

Das Risiko ist für das Kolon- im Vergleich zum Rektumkarzinom höher (relatives Risiko 2,4 vs. 1,9). Für erstgradig Verwandte von betroffenen Patienten kann das KRK-Risiko weiter aufgeteilt werden. So ist das Risiko für die Geschwister etwa 2,5-fach höher als für die Kinder. Ist der Indexpatient nach dem 60. Lebensjahr erkrankt, ist das KRK-Risiko für die erstgradig Verwandten nur noch gering erhöht [\[311\]](#), [\[312\]](#). Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Geschwister der Eltern, Enkel) von Patienten

mit kolorektalen Karzinomen haben ggf. ein leicht erhöhtes Karzinomrisiko (RR 1,5) [301], [303], [304], [313], [314], [295]. Für Verwandte dritten Grades von Patienten mit KRK ist kein erhöhtes Karzinomrisiko anzunehmen.

Daten der vom Innovationsfonds des G-BA geförderten Modellprogramms „Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom“ (FARKOR) zeigte, dass bei 5769 von 25847 (22,3 %) der befragten Personen eine positive Familienanamnese für ein KRK vorhanden war. Bei 1317 Personen erfolgte eine auswertbare Koloskopie. Hier zeigte sich eine ADR (17,6 %; fortgeschrittene Adenome in 5,9 %), die vergleichbar ist zur Altersgruppe der 55 – 59-Jährigen im regulären Screening [315].

Das Risiko von Personen für ein KRK mit Verwandten ersten oder zweiten Grades mit einem oder mehrerer kolorektaler Adenome ist im Mittel etwa 1,5-fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung gesteigert [311], [304], [316], [317], [318], [319], [300]. Bei mehr als zwei Adenomen steigt das Risiko auf das 1,8-fache, bei mehr als zwei betroffenen erstgradig Verwandten mit mehreren Adenomen um das 2,4-fache und das Risiko für früh auftretende KRK 3,9-fach. Ein früheres Alter bei der Adenom-Diagnose bei erstgradig Verwandten ist mit einem erhöhten KRK-Risiko assoziiert. Bei Verwandten zweiten Grades ist nur das Vorhandensein von multiplen Adenomen relevant [300]. Aufgrund der Datenlage gibt es keine Evidenz, dass Verwandte von Patienten, bei denen einzelne hyperplastische Polypen nachgewiesen wurden, ein erhöhtes Risiko haben, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.

5.4.4 Risikogruppe 4: Personen mit einer anderen, zum KRK disponierenden Grunderkrankung

Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Patienten mit einer Zystischen Fibrose (Mukoviszidose). Hinsichtlich der Empfehlungen für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird auf die entsprechende S2k-Leitlinie Colitits ulcerosa und die S3-Leitlinie Morbus Crohn verwiesen. An einer autosomal-rezessiv erblichen Zystischen Fibrose (Mukoviszidose) erkrankte Personen tragen homozygote oder compound-heterozygote Keimbahn-Varianten im CFTR-Gen.

5.40	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patienten mit einer Zystischen Fibrose (Mukoviszidose) haben ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes KRK-Risiko.	
	Starker Konsens	

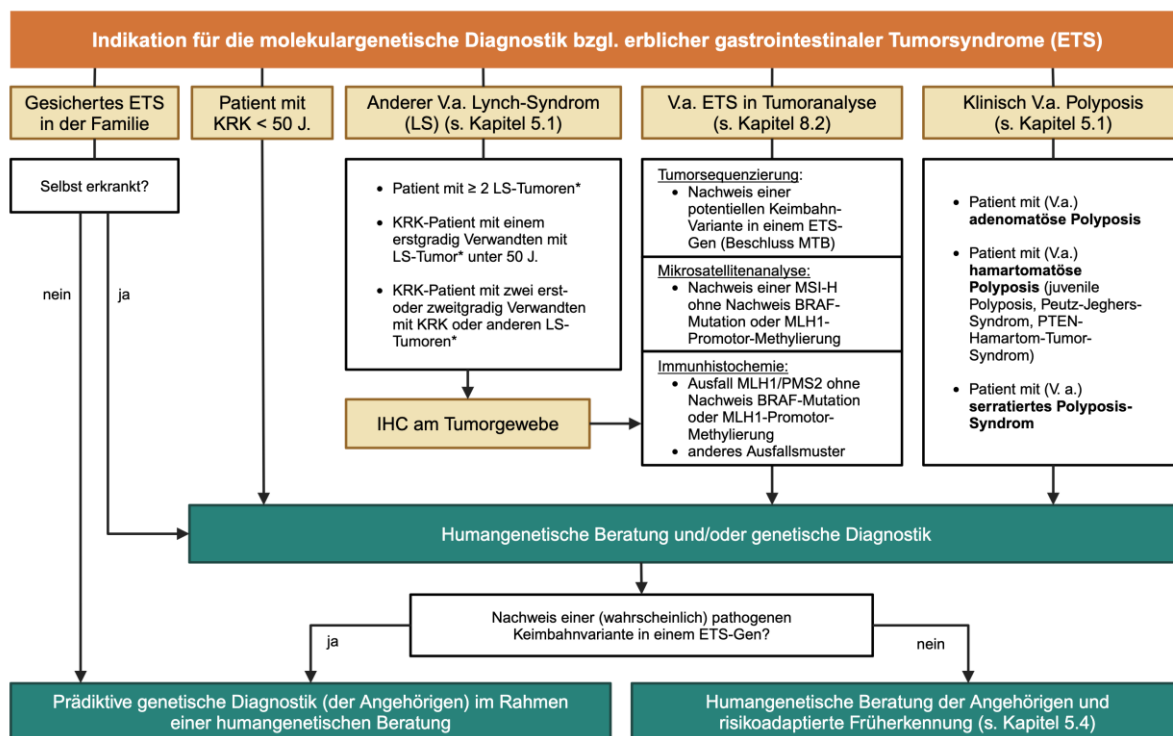
5.41	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit einer Zystischen Fibrose (Mukoviszidose) sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und Prognose ab dem Alter von 40 Jahren alle 5 Jahre eine Koloskopie empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei der Zystischen Fibrose (Mukoviszidose) handelt es sich um die häufigste, autosomal-rezessiv erbliche Stoffwechselerkrankung in Mitteleuropa mit einer Inzidenz von etwa 1:2500, die insbesondere in den exokrinen Drüsen der Lunge und des Gastrointestinaltrakts mit der Bildung zäher Sekrete assoziiert ist. Dies führt in der Regel zu einer chronischen Lungenerkrankung, einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sowie einer Beeinträchtigung der Leber- und Darmfunktion. Aufgrund der heute meist frühen Diagnosestellung im Neugeborenen-Screening und den Fortschritten in der medizinischen Versorgung erreichen inzwischen über die Hälfte der Betroffenen das Erwachsenenalter. Hierdurch erweitert sich das Spektrum der Erkrankung um Symptome, die erst im Erwachsenenalter relevant werden. Die Patienten haben nach aktueller Kenntnis insbesondere ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 5 – 10fach erhöhte KRK-Risiko. Nach einer Organtransplantation mit entsprechender Immunsuppression steigt das Risiko auf das 25 – 30fache an. Von Expertenseite wird deshalb eine frühere und intensiviertere Darmkrebsfrüherkennung empfohlen [320]. Aufgrund der zähen Sekrete ist eine angepasste Darmvorbereitung notwendig (vgl. [320]).

5.5 Anhang: Abbildungen und Tabellen des TK 5

5.5.1 Algorithmus: Genetische Diagnostik und Vorsorge



*Kolon/Rektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Urothel, Gallengang und Gehirn (meist Glioblastom) sowie Talgdrüsen-Neoplasien (Adenome, Epitheliome, Karzinome) und Keratoakanthome

ETS - erbliches gastrointestinale Tumorsyndrom; IHC - Immunhistochemie; KRK - kolorektales Karzinom; LS - Lynch-Syndrom; MSI-H - hohe Mikrosatelliteninstabilität; MTB - Molekulares Tumor-Board

Abbildung 1: Algorithmus zum Ablauf der genetischen Diagnostik bei Patienten mit V.a. ein hereditäres Tumordispositions-Syndrom am Beispiel des HNPCC-/Lynch-Syndroms.

Zum Nachweis der MSI bei V.a. HNPCC-/Lynch-Syndroms wird auf die [Abbildung 5](#) im [Kapitel 8](#) verwiesen.

Tabelle 10: Daten der The Prospective Lynch Syndromes Database (PLSD), Dominguez-Valentin et al. 2023*

Inzidenz 75 Lebensjahr in % (95 %-KI)	MLH1 Männer	MLH1 Frauen	MSH2 Männer	MSH2 Frauen	MSH6 Männer	MSH6 Frauen	PMS2 Männer	PMS2 Frauen
Alle Organe	69 (61-76)	80 (74-86)	81 (72-88)	83 (77-89)	29 (18-43)	55 (43-68)	57 (33-83)	40 (20-69)
Kolon/Rektum	56 (49-64)	48 (41-56)	56 (47-65)	43 (36-50)	16 (9-29)	17 (11-26)	33 (13-69)	9 (2-32)
Magen	9 (6-14)	4 (2-8)	8 (5-14)	4 (2-7)	0,7 (0,1-5)	0,7 (0,1-5)	3 (0,4-18)	0
Dünndarm	8 (5-13)	5 (3-8)	7 (4-11)	4 (2-6)	3 (1-9)	0,6 (0,1-4)	3 (0,5-21)	2 (0,3-14)
Gallengang/-blase	4 (2-7)	2 (2-7)	5 (2-10)	2 (1-7)	0	0	0	0
Pankreas	3 (1-7)	4 (2-7)	3 (2-7)	4 (2-7)	1 (0,2-8)	2 (0,7-7)	0	0
Harnblase	6 (3-10)	5 (3-9)	13 (8-20)	9 (6-15)	9 (5-17)	3 (1-7)	0	0
Ureter/Nierenbecken	5 (2-9)	3 (1-6)	16 (11-22)	20 (15-26)	3 (1-9)	4 (2-9)	5 (0,7-31)	0
Prostata	16 (11-23)	-	24 (18-32)	-	7 (4-14)	-	3 (0,5-22)	-

* [\[164\]](#)

Tabelle 11: Polyposis-Syndrome

	Adenomatöse Polyposis						Hamartomatöse Polyposis			SPS
	FAP	MAP	PPAP	NAP	CMMRD	Andere	PJS	FJP	PHTS	
Erbgang	AD	AR	AD	AR	AR	AR	AD	AD	AD	meist sporadisch
Ursächliche Gene	<i>APC</i>	<i>MUTYH</i>	<i>POLE, POLD1</i>	<i>NTHL1</i>	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	<i>MSH3, MBD4</i>	<i>STK11</i>	<i>BMPR1A, SMAD4</i>	<i>PTEN</i>	<i>RNF43 (in 1-3%)</i>
Klinischhistologische Verdachtskriterien*	> 10 synchrone oder > 20 metachrone kolorektale Adenome **						≥ 2 oder ≥ 1 PJP + peri-orale Pigmentierung	≥ 3 juvenile Polypen	≥ 2 hamartomatöse Polypen	≥ 15-20 oder ≥ 5 SP proximal Sigmoid; mind. 2 > 1 cm
Extrakolonische Tumore/ spezifische Symptome neben erhöhtem KRK-Risiko	Duodenaladenome/-karzinome, Desmoide, Osteome, CHPRE,	Duodenaladenome/-karzinome, (spätmanifeste) extra-intestinaler Malignome,	insbesondere bei POLD1 erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko	erhöhtes Risiko für extrakolonische Karzinome, insbesondere Brustkrebs	breites Spektrum an frühmanifesten Tumoren; insbesondere Malignomen Dünndund	vermutlich erhöhtes Risiko für extraintestinale Tumoren. MSH3: E-MAST im Tumorgewebe, IHC:	Dünndarm-Adenome/-karzinome, Mukokutane / peri-orale Hyperpigmentierung (peri-orale Pigmentierungen verblasen	bei SMAD4-Mutation: Magenpolypen und Magenkarzinome, HHT, Aortopathien. Häufig histologische	verschiedene Polypentypen, Mukokutane Tumore, Brustkrebs, Endometriumkarzinom, Schilddrüsenkarzinom,	differentialdiagnostisch Überlappungen zur MAP, PHTS, FJP

	Adenomatöse Polyposis						Hamartomatöse Polyposis			SPS
	FAP	MAP	PPAP	NAP	CMMRD	Andere	PJS	FJP	PHTS	
	Epidermoidzysten, Fibrome, Drüsenkörperzysten im Magen, Schilddrüsenkarzinom, Hepatoblastom, Medulloblastom, Nebennierentumoren (meist Adenome)	Talgdrüsentumore, Nebennieradenome			Dickdarm, hämatologische Neoplasien und Hirntumoren. Multiple kolorektale Adenome, Café au lait-Flecken. MSI im Tumorgeewebe, IHC: Verlust des entsprechenden MMR-Proteins im Tumor- und Normalgewebe	Verlust von MSH3 in Tumor- und Normalgewebe	häufig im Laufe des Lebens). Ovarialtumore (SCTAT), Hodentumore, Brustkrebs, Pankreaskarzinom, Magenkrebs; oft auch kolorektale Adenome	Fehleinschätzung der Polypen, im Zweifel Referenzpathologie. JP des Kindesalters: symptomatisch in ersten Lebensjahren, kombinierte Symptome von FJP und BRRS (u.a. Makrozephalie) - oft fulminante Verläufe mit hoher Mortalität	Nierenkrebs, andere hamartomatöse Tumore, zerebelläres dysplastisches Gangliozytom im Erwachsenenalter (Lhermitte-Duclos); Makrozephalie, Lipome; Hyperpigmentierungen der Glans penis	

5.5.2 Spigelman-Klassifikation

Tabelle 12: Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis nach der Spigelman-Klassifikation

	Punktezahl		
	1	2	3
Anzahl der Polypen	1 – 4	5 – 20	> 20
Polypengröße (mm)	1 – 4	5 – 10	> 10
Histologie	tubulär	Tubolo-villös	villös
Intraepitheliale Neoplasie	niedriggradig	-	hochgradig
Stadium 0: 0 Punkte Stadium I: 1-4 Punkte Stadium II: 5-6 Punkte Stadium III: 7-8 Punkte Stadium IV: 9-12 Punkte Quelle: [321] ,			

6 Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement

6.1 Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik von Polypen und kolorektalen Karzinomen

6.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 1b	Die komplette Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRK und von kolorektalen Polypen.	
	[322]	
	Starker Konsens	

6.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei inkompletter Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors soll postoperativ eine komplette Koloskopie erfolgen.	
Level of Evidence 4	[323] , [324] , [325] , [326]	
	Starker Konsens	

6.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei inkompletter Koloskopie infolge anderer Ursachen (z. B. Adhäsionen) kann eine CT-Kolonographie angeboten werden.	
	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 dabei die Spiegelung bis zum Coecum, die optimale Darmvorbereitung sowie die sorgfältige Inspektion der Darmschleimhaut beim Rückzug. Dementsprechend muss die Rückzugszeit ausreichend lang sein. Im Idealfall liegt die Rückzugszeit bei 6 – 9 Minuten als Qualitätsmerkmal für die Koloskopie ([S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#)). Der wichtigste

Surrogatparameter für den Outcome der (Vorsorge)Koloskopie ist die sog. Adenomdetektionsrate (ADR) [327], [328].

Es gibt viele Empfehlungen und Leitlinien zu prozedurenspezifischen Qualitätsparametern der Koloskopie. Diese sind häufig länderspezifisch oder nicht evidenzbasiert. Folgende Tabelle gibt die Qualitätsparameter entsprechend der deutschen [S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#) und zum Vergleich die aktuellen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie (ESGE) wieder [329].

Tabelle 13: Prozedurenspezifische Qualitätsparameter der Koloskopie (aktuelle Leitlinienempfehlungen)

	DGVS (neu)*	ESGE
Vollständigkeit/Zoekumintubationsrate	> 95 %	> 90 %
Rückzugszeit	> 6 – 9 min	> 6 min
Adenomdetektionsrate (ADR)	> 30 %	> 25 %
Sauberkeit Kolon	> 90 % gut	> 90 % gut
Polypektomie	Anwendung einer adäquaten Resektionstechnik Vollständigkeit (endoskopisch)	Anwendung einer adäquaten Resektionstechnik Vollständigkeit (endoskopisch)
Intervallläsionen	Nein	Ja
F-up-Adhärenz	Nein	Nein

*[S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#)

Die Adenomdetektionsrate (ADR) ist der Hauptoutcome-Parameter der (Vorsorge)Koloskopie und zeigt eine nahezu lineare negative Korrelation der ADR mit den Intervallkarzinomen und dem Tod durch kolorektales Karzinome auf [330], [331]. Wie hoch die Adenomdetektionsrate, die nur für die Vorsorge-Koloskopie evaluiert ist, sein soll, wird unterschiedlich gesehen. In der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie wird eine ADR von mindestens 30 % gefordert ([S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#)).

Der wichtigste prä-prozedurale Faktor ist die ausreichende Sauberkeit des Kolons, die sowohl einen Einfluss auf die ADR als auch die Zoekumintubationsrate hat. Sie sollte daher immer mit dokumentiert werden [332], [333], [334].

Ebenso sollte das Erreichen des Zökums mittels Fotodokumentation bestätigt werden. Können die zökalen Strukturen nicht sicher identifiziert werden, sollte eine Intubation des terminalen Ileums zur Dokumentation erfolgen [335], [336].

Die Rückzugszeit wird ebenfalls häufig als Qualitätsparameter genannt; diesbezüglich konnte in vielen, aber nicht in allen Studien demonstriert werden, dass die Polypendetektionsrate mit der Rückzugszeit nach Erreichen des Coecums korreliert, wobei der Grenzwert bei 6 min lag [337], [338], [339], [340]. Andere Studien konnten zeigen, dass eine Rückzugszeit von mehr als 10 Minuten keinen Einfluss auf die ADR hat [341], sodass in der [S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#) eine Zeit zwischen 6 und 9 Minuten gefordert wird.

Bei pathologischen Befunden im Rahmen der Koloskopie ist eine Zuordnung nach endoskopisch-anatomischen Strukturen und nach Diaphanoskopie ungenügend (abgesehen von Zökum und Rektum). Bei OP-würdigem Befund oder zur späteren Wiederauffindung von Resektionsstellen (z. B. nach Resektion von Frühkarzinomen) sollte eine Markierung mittels submukosaler Tuscheinjektion erfolgen (in Läsionsnähe unter Angabe, ob proximal oder distal der Läsion markiert wurde).

Allerdings hat die Koloskopie Limitationen. Es besteht ein Risiko, Karzinome und (relevante) Adenome zu übersehen. Sogenannte Intervallkarzinome (Karzinome, die vor Ablauf des empfohlenen Kontrollintervalls nach einer Koloskopie auftreten) sind großteils auf übersehene Läsionen zurückzuführen. Weitere Faktoren sind die inkomplette Polypektomie (und fehlende Vorstellung des Patienten zur zeitnahen koloskopischen Kontrolle) sowie schnell wachsende sogenannte De novo-Tumore [342], [343], [344].

In Studien zur Polypennachsorge traten in einer kanadischen Studie in einem Zeitraum von 3 Jahren bis zu 1 % sog. „missed cancers“ bzw. Intervallkarzinome nach Koloskopie auf, vor allem rechtsseitig [343]; diese Seitendifferenz wurde auch in einer deutschen Studie bestätigt, allerdings in erheblich geringerem Ausmaß [345]. In den beiden bereits zitierten großen Studien aus Polen und USA lag innerhalb von 52 bzw. 35 – 39 Monaten die Rate von Intervallkarzinomen nach Koloskopie bei 0,09 % [328] bzw. 0,22 % [327], also ganz erheblich niedriger. In der aktuellen [S2k-Leitlinie zu Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#) ist die aktuelle Literatur zur ADR und Intervallkarzinomen ausführlich dargestellt.

Alternativen zur Koloskopie mit allerdings geringerer Sensitivität und Spezifität sind die Sigmoidoskopie und nicht-endoskopische Verfahren (z. B. immunologische Tests auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT); auf eine ausführliche Erläuterung wird auf den Hintergrundtext zu [Empfehlung 4.2](#) verwiesen). Auch der Stellenwert radiologischer Verfahren (CT- und MR-Kolonographie) und die Bedeutung der Kolonkapsel-Endoskopie werden hier diskutiert.

Bei Patienten mit stenosierenden Tumoren oder inkompletter Koloskopie aus anderen Gründen konnten in Fallserien mittels CT- [346], [347], [348], [349] oder MR-Kolonographie [350], [351] proximale Tumoren oder Polypen nachgewiesen werden, sodass gemeinsame Leitlinien von ESGE und ESGAR von 2020 hier den Einsatz der CT-Kolonographie empfehlen [352]. Allerdings gibt es inzwischen Evidenz für die Kolon-Kapselendoskopie bei inkompletter Koloskopie (naturgemäß nicht bei Stenosen), die in einer 2015 veröffentlichten kleineren randomisierten Studie (n=100) hier doppelt so viele Adenome ≥ 6 mm wie die CT-Kolonographie fand (24,5 % vs. 12,2 %) [101]. Die Kolonkapsel wurde als primäre Methode in mehreren methodisch teilweise limitierten Studien evaluiert und zeigte hier größenabhängig eine ähnliche Detektionsrate wie die CT-Kolonographie; die Zahl der Karzinome reichte nicht für eine valide Analyse aus [353]. Als Vorsorge-Methode erreichte die Kapsel-Koloskopie ebenfalls gute Werte für Adenome ≥ 6 mm (Sens. 81 %, Spez. 93 %), eines von vier Karzinomen wurde aber übersehen und es wurden 21 % der initial eingeschlossenen Patienten von der finalen

Analyse ausgeschlossen [354]. Aufgrund dieser Limitationen ist die Kolonkapsel derzeit nicht als primäre Screening-Methode zu empfehlen.

Insgesamt lässt sich aber sagen, dass wenn eine Koloskopie nach Behebung einer Stenose oder operativen Lösung von Verwachsungen durchführbar ist, diese einem radiologischen Verfahren vorgezogen werden sollte.

6.2 Polypektomiedurchführung

6.2.1 Endoskopische Resektion

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Kolorektale Polypen sollen vor Resektion nach ihrem makroskopisch-endoskopischen Aspekt beurteilt und anhand von Klassifikationsystemen (Morphologie, Gefäßarchitektur, Oberflächenmuster, Größe und Lage) eingeordnet und beschrieben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Paris-Klassifikation beurteilt die Polypenmorphologie, die Kudo-, NICE- und J-NET-Klassifikation die Polypendifferentialdiagnose anhand von Gefäß- und Oberflächenmuster. Die Klassifikation der laterally spreading tumors (LST) beschreibt Paris 0-II-Läsionen anhand ihres Oberflächenreliefs (granuläre versus nicht-granuläre Oberfläche entsprechend LST-G versus LST-NG) und zusätzlich anhand ihrer Wachstumsform (flacher Subtyp, gemischter Subtyp mit flachen und knotigen Anteilen „mixed type“, eingesenkter Subtyp).

Eine standardisierte Beschreibung kolorektaler Polypen im Rahmen von Klassifikationssystemen dient vor allem der Einschätzung der Dignität und bei Frühmalignomen der Tiefeninfiltration der Läsion. Dies ist der entscheidende Parameter hinsichtlich einer kurativen Resektionsoption und insbesondere der geeigneten anzuwendenden Resektionstechnik (EMR, ESD, eFTR, OP).

Seitens der Polypenmorphologie – beschrieben mit der **Paris- und der LST-Klassifikation** – scheinen vor allem LST-NG und eingesunkene Läsionen deutlich häufiger eine maligne Transformation (submukosale Invasion) aufzuweisen. In einer großen prospektiven EMR-Studie konnte demonstriert werden, dass eine Lokalisation im Rektosigmoid, eine Paris-Klassifikation 0-Is oder 0-IIa+Is sowie der NG-Typ ein besonders hohes Risiko für eine tiefe submukosale Infiltration aufweisen [355]. Dagegen zeigten proximale Läsionen der Paris Klassifikation 0-Is oder 0-IIa vom granulären Typ ein niedriges Risiko. Eine aktuelle, retrospektive Analyse von 693 Patienten mit LSTs ergab insbesondere für die Lokalisation im Rektum, eine Größe von über 4 cm und den LST-G vom mixed type eine erhöhte Rate submukosainvasiver Karzinome von bis zu 22 % [356].

Eine ältere große australische Polypenstudie (n=479) ermittelte als univariate Risikofaktoren für ein Submukosa-invasives Karzinom eine Paris Klassifikation 0-IIa+c, eine nongranuläre Morphologie und ein Kudo pit pattern Type V [357]. Bei Betrachtung der

Einzelkriterien lag eine maligne Histologie mit Submukosainvasion bei den 22 Paris Typ 0-IIc oder 0-IIa+c Läsionen in 31,8 %, von den 98 nicht-granulären Wuchsformen in 15,3 %, und von den 25 Kudo Typ V Läsionen bei 56 % vor; der prädiktive Wert dieser Kriterien ist also begrenzt.

Eine niederländische Metanalyse aus 2018 zum endoskopischen Subtyp der LSTs im Hinblick auf das Risiko eines submukosainvasiven Karzinoms (SMIC) schloss 48 Studien ein [358]. 8,5 % der LSTs wiesen ein SMIC auf. Das SMIC-Risiko unterschied sich zwischen den LST-Subtypen: Das höchste Risiko hatten nicht-granuläre pseudoeingesunkene LSTs mit 31,6 % (95 % KI 19,8 % – 43,4 %), das zweithöchste Risiko granuläre LSTs mit größeren Knoten mit 10,5 % (95 % KI 5,9 % – 15,1 %), gefolgt von 4,9 % bei nicht-granulären flachen LSTs (95 % KI 2,1 % – 7,8 %) und 0,5 % bei granulären homogenen LSTs ohne Knoten (95 % KI 0,1 % – 1,0 %). Ein SMIC trat häufiger bei distal als bei proximal gelegenen LSTs auf (OR 2,50, 95 % KI 1,24 – 5,02). Der Anteil der SMIC stieg mit der Größe der Läsion (10 – 19 mm, 4,6 %; 20 – 29 mm, 9,2 %; ≥ 30 mm, 16,5 %).

Kudo-, NICE- und J-NET Klassifikation klassifizieren kolorektale Polypen nach Gefäß- und Oberflächenmuster. Dabei erfordert die **Kudo-Klassifikation**, die 5 Stadien unterscheidet, eine Chromoendoskopie in Kombination mit Magnifikationsendoskopie und ist daher im Alltag eher unpraktikabel. Hier zeigte eine japanische Studie eine hohe Treffsicherheit in der Erkennung von tiefe invasiven Submukosakarzinomen in einer Kombination von pit pattern und Gefäßmuster (Sensitivität 94,9 %, Spezifität 76,0 %) [359]. In der initialen Publikation von Kudo gab es neben einer hohen Treffsicherheit (81,5 %) des pit pattern in der Unterscheidung zwischen Adenomen und hyperplastischen Polypen nur 22 invasive Karzinome, von denen jedoch nur 50 % (11/22) einen Typ V aufwiesen [360].

Die **NICE-Klassifikation** verwendet die virtuelle Chromoendoskopie und unterteilt 3 Typen (Hyperplastischer Polyp, Adenom, SMIC). In einer japanischen Studie an ausgewählten Standbildern auf die Treffsicherheit einer submukosalen Invasion getestet, schnitt die Klassifikation mit jeweils 92 % Sensitivität und negativem prädiktivem Wert sehr gut ab [359]. Eine westliche Bildbeurteilung ausgewählter japanischer Bilder erreichte ähnlich gute Werte [361].

Die **JNET-Klassifikation** [362] unter Verwendung von Magnifikationsendoskopie und virtueller Chromoendoskopie mit NBI vereinfacht die Polypencharakterisierung in 4 Typen basierend auf der Gefäßarchitektur und dem Oberflächenmuster. Entscheidend ist hier der Unterschied zwischen Typ 2A (Adenom) und Typ 2B (schwere Dysplasie oder SMIC mit maximal oberflächlicher SM-Invasion). Eine Metanalyse aus 2020 von 31 Studien resultierte in einer AUC für die JNET-Klassifikation je Kategorie: Typ 1 0.97 (95% KI: 0.95-0.98), Typ 2A 0.84 (95% KI: 0.81-0.87), Typ 2B 0.72 (95% KI: 0.68-0.76), Typ 3: 0.90 (95% KI: 0.87-0.93) [363]. Die JNET-Klassifikation ist damit vergleichbar den pit pattern-basierten Klassifikationssystemen bei jedoch deutlich einfacherer Anwendung. Dennoch ist auch hier die oberflächliche Submukosainfiltration (JNET 2 B) mit der geringsten diagnostischen Treffsicherheit behaftet. In einer kürzlich publizierten Kooperationsstudie japanischer und europäischer Fachgesellschaften ergaben sich für europäische Endoskopiker eine Sensitivität, Spezifität und Accuracy von 73.3 %, 94.7 % und 93.0 % für JNET 1, 53.0 %, 64.9 % und 62.1 % für JNET 2A, 43.9 %, 67.7 % und 55.1 % für JNET 2B sowie 38.1 %, 93. % und 85.1 % für JNET 3 [364].

Trotz einer verbleibenden Unschärfe in der Einschätzung einer Submukosainfiltration anhand von Paris-Klassifikation und Vaskularisations- und

Oberflächenmuster erlaubt die genaue Klassifikation eine Risikoeinschätzung. Dies hat Relevanz für die Auswahl des optimalen Abtragsverfahrens und soll daher vor der Resektion erfolgen (Verweis auf die [S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#), Statement 4.21).

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Um eine R0 Resektion zu erzielen, sollen Polypen > 3 mm vollständig durch Schlingenektomie entfernt werden. Polypen ≤ 3 mm können durch Zangenektomie entfernt werden. Bei endoskopisch-makroskopischem Verdacht auf ein frühes kolorektales Karzinom sollte eine en bloc Abtragung angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur endoskopischen Entfernung kolorektaler Polypen stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung:

- Zangenektomie (ZE)
- Resektion mittels Kaltschlinge (Kaltschlingenpolypektomie KSP)
- Resektion mittels Diathermieschlinge (Heißschlingenpolypektomie HSP)
- Endoskopische Mukosaresektion (klassisch nach vorheriger Unterspritzung EMR oder modifiziert z.B. als Unterwasser-EMR ohne Unterspritzung U-EMR)
- Endoskopische Submukosadisektion (ESD)
- Endoskopische Vollwandresektion (eFTR)

Ziele der Resektion sind eine vollständige Entfernung mit minimalem Komplikations- und Rezidivrisiko. Bei der Wahl des Resektionsverfahrens sollten vor allem die Polypengröße und ein mögliches Risiko einer Submukosainvasion berücksichtigt werden. Bei möglicher Submukosainvasion (Frühkarzinom) sollte eine en bloc-Abtragung erfolgen, um die histopathologische Beurteilung zu erleichtern, eine R0-Resektion zu dokumentieren und Rezidive zu verhindern.

Eine aktuelle Studie, der TINIPOLYP Trial, zeigte für Polypen ≤ 3 mm keinen Unterschied in der Vollständigkeit der Resektion im Vergleich von Zangenektomie und Kaltschlingenresektion; eine komplette Resektion erfolgte bei beiden Verfahren in 98,3 % [\[365\]](#).

Für **Polypen von 3 – 5 mm** weist die Ektomie mit der Kaltschlinge in den allermeisten Studien eine signifikant höhere Rate an histologisch kompletten Resektionen bei gleicher Prozedurzeit auf. In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Park et al. wurde die R0 Resektionsrate nach Zangenektomie und Kaltschlingen-Ektomie für Polypen bis zu einer Größe von 5 mm verglichen. In der Zangenektomie-Gruppe wurde die Komplettheit der Resektion mit NBI beurteilt. Die R0 Resektionsrate für Polypen bis zu 5 mm war für Zangenektomie und Kaltschlingenektomie vergleichbar (90,5 % vs. 93,0 %). In der Subgruppe von Polypen mit einer Größe von 3 – 5 mm war die R0 Rate in der Zangenektomie Gruppe allerdings signifikant geringer (86.8 % vs. 93.4 %) [\[366\]](#). Weitere retrospektive Studien und RCTs zeigen ähnliche Ergebnisse (Verweis auf die

[S2k Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#), für erweiterte Darstellung siehe dort Empfehlung 4.23).

Für **Polypen bis 10 mm** zeigen die Daten der letzten Jahre eine hohe Effektivität und Sicherheit für die Kalschlingenabtragung im Vergleich zur Schlingenabtragung mit Diathermie („heiße Schlingenabtragung“). Bisher liegen 2 multizentrische prospektiv randomisierte Studien [\[367\]](#), [\[368\]](#) und mehrere Meta-Analysen [\[369\]](#), [\[370\]](#), [\[371\]](#) zu dieser Fragestellung vor, die keinen Unterschied in der inkompletten Resektionsrate, der en bloc Resektionsrate und der Komplikationsrate (insbesondere Nachblutungen) zeigen.

Für **Polypen von 11 – 20 mm** wird als Alternative zur klassischen diathermischen Abtragung ebenfalls zunehmend die Kalschlingenresektion eingesetzt. Insbesondere serratierte Läsionen scheinen sich für die Kalschlingenabtragung sehr gut zu eignen, da sie sehr flach wachsen und die Mukosa auch ohne Diathermiestrom sehr einfach mechanisch durchtrennt werden kann. Mehrere Studien zeigten hier eine sehr geringe Komplikationsrate insbesondere hinsichtlich der verzögerten Nachblutung. Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse (11 Studien, 1137 sessil-serratierte Polypen ≥ 10 mm) fand eine signifikant reduzierte Rate an Sekundärblutungen (0 % versus 2,2 %) [\[370\]](#).

Beobachtungsstudien zur Kalschlingenresektion von Kolonadenomen über 10 mm zeigten widersprüchliche Ergebnisse mit zum Teil niedriger Rezidivrate (1,7 % nach med. 9,7 Monaten) [\[372\]](#), zum anderen aber bei zunehmender Größe eine vermehrte Konversion zur heißen Schlinge (10 – 20 mm: 44 %) und eine erhöhte Rate inkompletter Resektionen (21 % ≥ 10 mm) [\[373\]](#).

Bei Läsionen mit einem Durchmesser von > 2 cm ist in der Regel eine fraktionierte Abtragung in mehreren Teilen („piecemeal EMR, pEMR“) notwendig. Bei der piecemeal Resektion ist zu beachten, dass die Komplettheit der Resektion (R-Status) histologisch nicht sicher beurteilt werden kann, so dass hier zunächst nur eine makroskopische Einschätzung erfolgen kann. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die piecemeal Resektion im Vergleich zur en bloc Resektion mit einer signifikant erhöhten Rezidiv-Rate einhergeht. Die australische ACE [\[374\]](#) schloss 1134 Patienten mit sessilen oder flachen Läsionen von ≥ 2 cm ein. Die Rezidivrate für die pEMR mit Diathermie nach 4 und 16 Monaten war 16 % und 4 %. Die Rezidive waren klein und konnten in 93,1 % erfolgreich endoskopisch behandelt werden. Einschränkend muss gesagt werden, dass diese Ergebnisse aus Experten-Zentren stammen und das engmaschige Follow-up unter Studienbedingungen möglicherweise nicht immer die Versorgungs-Realität widerspiegelt. Studienbedingungen möglicherweise nicht immer die Versorgungs-Realität widerspiegelt. Durch eine thermische Ablation (TA) des Resektionsrandes nach pEMR (z. B. Koagulation mit der Spitze der Resektionsschlinge) konnte eine signifikante Verringerung der Rezidivrate gezeigt werden. In einer australischen multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studie führte die TA nach pEMR zu einer Reduktion der Rezidivrate von 22,9 % auf 4,7 % [\[375\]](#).

Ob für Adenome über 2 cm eine piecemeal-Resektion mit Kalschlingen sinnvoll ist, ist eher fraglich. Hierzu liegt eine aktuelle randomisierte prospektive Vergleichsstudie zu KSP versus Resektion mit Diathermieschlinge bei Adenomen > 20 mm vor. Die Rezidivrate (bzw. Rate residueller Adenomanteile) lag nach piecemeal-Resektion mit der Kalschlinge signifikant höher als mit der Diathermieschlinge (23,7 % vs. 13,8 %) [\[376\]](#). Eine weitere Studie bestätigte diese Beobachtung für flache Polypen > 15 mm [\[377\]](#).

Als Modifikation der klassischen EMR nach vorheriger Unterspritzung kann eine Unterwasser-EMR ohne vorherige Unterspritzung erfolgen. Eine randomisierte Studie konnte eine höhere en bloc Resektionsrate und eine signifikant geringere Rezidivrate für Läsionen > 30 mm bis ≤ 40 mm zeigen [378]. Eine aktuelle Meta-Analyse (Polypen ≥ 10 mm; 881 Polypen mittels UEMR versus 846 Polypen mittels konventioneller EMR reseziert) zeigte signifikante Vorteile für die UEMR hinsichtlich en bloc-Resektion, R0-Resektion, Resektionszeit und Rezidivrate [379].

Bei **V.a. das Vorliegen eines frühen kolorektalen Karzinoms** (submukosainvasives Karzinom SMIC) ist es für ein optimales lokales Staging und zur Senkung der Rezidivrate sinnvoll, eine en bloc Resektion anzustreben. Hier kommt für Läsionen bis 2 cm eine Schlingenresektion nach Unterspritzung (wenn hiermit eine R0-Resektion möglich) oder eine endoskopische Vollwandresektion (eFTR) in Frage, für Läsionen über 2 cm praktisch ausschließlich die ESD oder eine chirurgische Resektion. Die ESD ist technisch komplex und erkaufte sich den möglichen Vorteil einer en-bloc-Abtragung und niedriger primärer Rezidivrate mit einer höheren Komplikationsrate und längerer Eingriffszeit. 4 Metaanalysen bestätigen die signifikant höhere en bloc und R0 Rate sowie geringere Rezidivrate der ESD im Vergleich zur EMR. Bezüglich der Komplikationen ist hauptsächlich ein höheres Perforationsrisiko bei der ESD zu berücksichtigen mit Risikofaktor Lokalisation im rechten Kolon [380], [381], [382], [383].

In den meisten Serien sind Adenome und Karzinome gemeinsam analysiert; Studien, die explizit Frühkarzinome (SMIC) adressieren und vergleichen, liegen nicht vor. Innerhalb der analysierten Fallserien fällt im ESD-Arm zum Teil eine höhere Rate an Frühkarzinomen mit lymphovaskulärer Invasion [380] oder submukosaler Infiltration [382] auf, was für einen Bias bei der Verfahrenswahl hin zu einer en bloc Resektion bei suspekter Morphologie spricht. Eine Effektivitätsanalyse [384] hat diesen Punkt anhand eines prospektiven Studienkollektivs von kolorektalen Läsionen über 20 mm als Wahrscheinlichkeitsanalyse durchgerechnet. Hier wurde die Großflächen EMR verglichen mit selektiver ESD bei v.a. SMIC vs. einer generellen ESD aller Läsionen. Neben der eingeschränkten Sensitivität der endoskopischen Läsionsbeurteilung für SMIC (Sensitivität 34,9 %, Spezifität 98,4 %) war die selektive ESD effektiver als die generelle EMR mit einer Vermeidung von 19 chirurgischen Resektionen/1000 Prozeduren. Die generelle ESD zeigte sich nur für rektale Läsionen kosteneffektiv [384].

Auch wenn keine direkt vergleichenden Studien zur besten endoskopischen Resektionstechnik kolorektaler Frühkarzinome vorliegen, erscheint eine en bloc Resektion bei malignomsuspekter Morphologie sinnvoll und logisch.

Registerdaten zur Effektivität der eFTR kolorektaler Frühkarzinome liegen bereits vor. In einer deutschen Registerstudie (156 Läsionen) zeigte sich für die Nachresektion nach inkompletter Resektion eines SMIC eine R0-Resektionsrate von 87,5 %, wobei 84,1 % der Resektionen eine low-risk-Histologie zeigten. Bei therapienaiven Läsionen mit makroskopischem oder histologisch bestätigtem Karzinomverdacht betrug die R0-Resektionsrate 60,9% mit einer allerdings niedrigen rate an low-risk-Histologie (16,3 %). Eine Differenzierung zwischen low-risk und high-risk-Histologie war in 99,3 % möglich. Eine Submukosainvasion von > 1000 μ m war hier als high-risk-Kriterium definiert [385]. Eine niederländische Studie zeigte R0-Resektionsraten von 82,0 % für primäre Resektionen (n=132) und 88,0 % für Nachresektionen nach inkompletter Vortherapie (n=198). Die kurative Resektionsraten betrugen 23,7 % und 79,2 %, wenn eine Submukosainvasion von $>1000\mu$ m als high-risk-Kriterium gewertet wurde. Wenn eine alleinige tiefe Submukosainvasion nicht als high-risk-Faktor gewertet wurde, betrug die kurative Resektionsrate für die Primärresektion 60,8 % [386].

Modifizierte Resektionstechniken (Hybrid-ESD und Unterwasser-EMR) erhöhen bis zu einer bestimmten Läsionsgröße ebenfalls die Rate der en bloc Resektion. In einer aktuellen Metanalyse zeigte die Hybrid ESD im Vergleich zur konventionellen ESD ebenfalls vergleichbar niedrige Rezidivraten, auch wenn die en bloc rate niedriger ausfiel [387]. Hier schlossen die Studien im Direktvergleich unterschiedliche Läsionsgrößen ein. Auch die Unterwasser EMR gewährleistet in einer retrospektiv vergleichenden Analyse zur ESD bis zu einer Läsionsgröße von 30 mm eine enbloc Rate von 61 % (ESD 99 %) bei schnellerer Resektion und Rezidivrate von 4 % (ESD 0 %) [388].

Bei **rektalen Läsionen über 2 cm** ist ein höheres Risiko für ein SMIC gegeben [356], [358]. Daher sollte hier, insbesondere in Sphinkternähe auch im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen eines möglichen Lokalrezidivs, eine en bloc Resektion angestrebt werden. In einer großen deutschen Studie mit 302 großen Rektumpolypen (medianer Durchmesser 40 mm) betrug der Anteil submukosainvasiver Karzinome 17,2 % [389].

Eine australische Fallserie einer in der EMR sehr erfahrenen Arbeitsgruppe [390] analysierte 100 Läsionen im innerhalb von 2 cm an der Anokutanlinie, die mittels fraktionierter EMR entfernt wurden. Bei einer medianen Größe von 40 mm zeigte sich im ersten Follow up Rezidive bei 15,3 %, die bis auf einen Fall endoskopisch therapierbar waren. Eine Studie zur ESD bei distalen Rektumadenomen (unmittelbarer Kontakt zum Plattenepithel) zeigte eine geringere Rezidivrate von 4,5 % [391]. Eine neuere retrospektive bizenrische Vergleichsstudie zur ESD vs. EMR bei Läsionen an der Anokutanlinie resultierte in einer signifikant geringeren Rezidivrate für die ESD 1,5 % vs. EMR 25,8 % [392]. Patienten in der EMR Gruppe mit Rezidiv benötigten weitere 3 Eingriffe im Durchschnitt. Da es sich um ein gemischtes Kollektiv mit benignen und malignen Läsionen handelte, ist die kurative Resektionsrate im gesamten nicht signifikant unterschiedlich, in der Subgruppe der low-risk Karzinome aber deutlich vorteilhafter in der ESD Gruppe (100 % vs. 14 %) [392].

Eine Metaanalyse, die ESD und TEM bei rektalen Läsionen verglich, zeigte eine kürzere Resektionszeit und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt für die flexible ESD bei gleichem Outcome der Prozeduren [393].

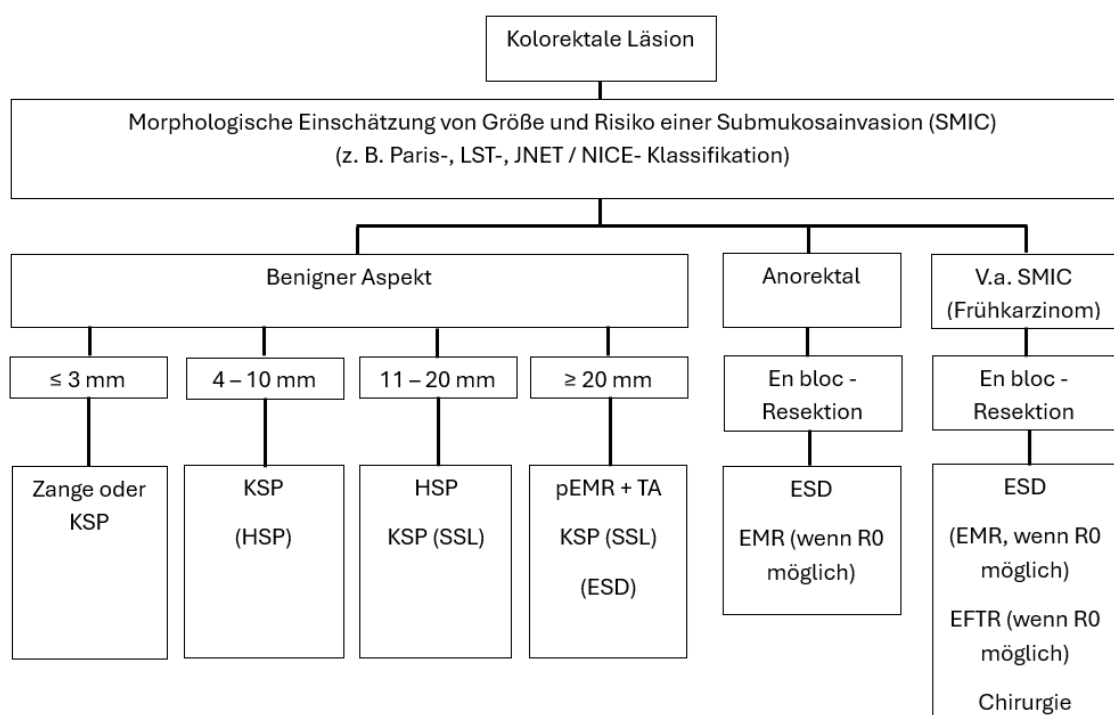
Auch wenn vergleichende Daten noch fehlen, sollte bei größeren Rektumpolypen die ESD zur Anwendung kommen. Bei kleineren Läsionen unter 2 cm mit ausreichendem Abstand zum Sphinkter kann eine klassische EMR erfolgen.

Für eine detailliertere Darstellung der endoskopisch/morphologischen Klassifikationssysteme und der verschiedenen Resektionsverfahren wird auf die [S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0](#) verwiesen (Kapitel 6: Empfehlung 4.21 – 4.27).

Dass eine primäre chirurgische Resektion gutartiger größerer Adenome nicht unproblematisch ist, zeigt eine große Datenbankanalyse aus den USA zur Krankenhausaufnahme aufgrund von Komplikationen nach elektiver Operation gutartiger Kolonadenome. Die Autoren fordern schlussfolgernd eine bessere Ausbildung und Expertise der gastroenterologischen Endoskopiker in diagnostischer Beurteilung und endoskopischen Resektionstechniken [394]. Eine weitere nordamerikanische Auswertung thematisiert ebenfalls die zu häufige Vorstellung von endoskopisch abtragbaren gutartigen Darmadenomen in der Chirurgie [395]. Die meisten „nicht abtragbaren“ Polypen können in Zentren doch erfolgreich abgetragen werden, schlussendlich müssen hier nur knapp 10% der zugewiesenen Patienten operiert werden [396]. Eine

entsprechende Vorstellung in einem endoskopischen Schwerpunkt ist deswegen zu empfehlen.

Ob die primäre endoskopische Abtragung eines im Resektat dann nachweisbaren high-risk-Karzinoms mit Notwendigkeit zur anschließenden Operation ein Nachteil für den Patienten ist, wurde in einer Metaanalyse von 15 Studien im Vergleich zur primären chirurgischen Resektion untersucht. Hier resultierten zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Rezidivrate und dem Überleben nach 5 Jahren [397]. Daher erscheint eine primäre endoskopische Entfernung von vermuteten T1 Karzinomen vertretbar (mit dann nachfolgender onkologischer Operation für Läsionen mit tatsächlich histologisch bestätigter high-risk-Konstellation und gleichzeitiger Vermeidung unnötiger Operationen für low-risk-Läsionen und gutartige Adenome).



ESD, endoskopische Submukosadisektion, EMR endoskopische Mukosaresektion, KSP Kaltschlingenpolypektomie, HSP, Heißschlingenpolypektomie, pEMR piecemeal EMR, SSL sessile serratierte Läsion, JNET Japanese NBI Expert Team, NICE NBI International Colorectal Endoscopic, TA, Thermal Ablation

Abbildung 2: Flowchart zu geeigneten Resektionsverfahren in Abhängigkeit von der Läsion analog QS in der S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0

6.3 Histologische Untersuchung

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Alle Polypen sollen histologisch entsprechend der aktuell gültigen WHO-Klassifikation mit Angabe der Vollständigkeit der Abtragung und des Dysplasiegrades untersucht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation von 2019 werden konventionelle Adenome nach ihrem Wachstumstyp (tubulär, villös, tubulovillös) und dem Grad der intraepithelialen Neoplasie (IEN)/Dysplasie (low und high grade) klassifiziert.

Serratierte Polypen werden unterteilt in hyperplastische Polypen, serratierte Läsionen (nach früherer WHO-Klassifikation sessile serratierte Adenome), serratierte Dysplasien (mit Angabe des IEN-Grades, früher sessile serratierte Adenome mit zytologischer Dysplasie) und traditionelle serratierte Adenome (mit Angabe des IEN-Grades).

Konventionelle Adenome

Unter den konventionellen Adenomen werden die schon seit langem bekannten tubulären, villösen und tubulovillösen Adenome zusammengefasst [398]. Für die Diagnose eines tubulovillösen Adenoms ist ein Anteil der tubulären oder villösen Komponente von mindestens 25 % der Fläche notwendig. Der auf zytologischen und architekturellen Kriterien beruhende Dysplasie-Grad soll angegeben werden. Zusätzlich eine Aussage zur kompletten Entfernung. Letztere Angabe kann nicht nur bei einem in einem Stück entfernten Polypen angegeben werden, sie ist auch bei fragmentierter Einsendung dann möglich, wenn sich ein eindeutiger Polypenstiel histologisch darstellt.

Das intramukosale Karzinom der Kolon- bzw. Rektumschleimhaut lässt sich histologisch von einem high-grade Adenom unterscheiden, diese Unterscheidung ist allerdings klinisch nicht relevant, da ein intramukosales Karzinom des Dickdarms als nicht metastasierungsfähig eingestuft wird. Beide Tumoren werden dementsprechend als high-grade intraepitheliale Neoplasie (HGIEN) eingestuft.

Serratierte Polypen

Aufgrund klinischer, pathologischer und molekulargenetischer Befunde ist seit Beginn dieses Jahrhunderts evident, dass neben der „klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz“ ein weiterer Pfad der Karzinomentwicklung besteht, der sog. „serratierte Karzinogeneseweg“. Als Vorläuferläsion wurde seinerzeit das vom hyperplastischen Polypen abgrenzbare sessile serratierte Adenom (SSA) identifiziert, eine Neoplasie, die in der aktuell gültigen WHO-Klassifikation [398] als sessile serratierte Läsion (SSL) bezeichnet wird. Eine wissenschaftlich basierte Begründung für die Umbenennung wird nicht genannt. Dem Terminus der Läsion fehlt die Einstufung als Neoplasie, entsprechend ist für die SSL keine ICD-Codierung vorgesehen und damit formal auch keine vorgezogene endoskopische Kontrolle. Ob dies bewusst so ist, erschließt sich aus der

WHO-Klassifikation nicht. Eine Schlüsselmutation für die alternative serratierte Route liegt im B-raf-Gen mit Störung der Apoptose, gefolgt von Seneszenz mit Promotor (CpG)-Methylierungen und konsekutiven Genausfällen (z. B. hMLH1, MGMT, p16) und der Entwicklung einer meist hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) [399]. Die Prognose der BRAF mutierten MSI-H Karzinome ist gut. Alternativ zur durch eine Mikrosatelliteninstabilität bedingten Transformation einer serratierten Dysplasie kann die Transformation aber auch durch einen anderen Mechanismus, wie einer p53 Mutation hervorgerufen werden und führt dann zu einem BRAF mutierten, mikrosatelliten stabilen (MSS) Karzinom mit schlechter Prognose. Die sessile serratierte Läsion ist damit gleichzeitig Vorläufer von Karzinomen mit guter und schlechter Prognose [400], [401].

Man hat vor 2017 angenommen, dass der serratierte Weg der kolorektalen Karzinomentstehung schneller als die traditionelle Adenom-Karzinom-Sequenz verläuft. Diese Annahme gilt allerdings nur für SSLs mit Dysplasie und nicht für SSLs ohne Dysplasie, Studien von Bettington et al. haben gezeigt, dass SSLs ohne Dysplasie über einen Zeitraum von durchschnittlich 15 Jahren stationär bleiben [402]. Gemäß ICD-0 soll bei den SSL mit Dysplasie eine Unterscheidung zwischen einer low- und einer high-grade Dysplasie durchgeführt werden, nach dem Fließtext der neuen WHO wird diese Unterscheidung aber nicht empfohlen.

Unter dem Begriff der serratierten Polypen bzw. Läsion werden in der neuen WHO-Klassifikation neben der sessilen serratierten Läsion mit oder ohne Dysplasie noch der hyperplastische Polyp und das traditionell serratierte Adenom aufgeführt. Bei den typischerweise kleinen, vorzugsweise in Rektum und Sigma lokalisierten hyperplastischen Polypen handelt es sich im biologischen Sinne um Neoplasien, klinisch gehen diese jedoch nicht in Karzinome über und können daher als biologisch harmlos eingestuft werden. Hyperplastische Polypen lassen sich histologisch aufgrund ihrer anderen Architektur von sessilen serratierten Läsionen abgrenzen.

Das traditionelle serratierte Adenom (TSA) ist eine ähnlich den konventionellen Adenomen polypoid wachsende Neoplasie, die anders als die SSLs konventionelle zytologische Atypien aufweist, wie sie auch in klassischen tubulären und villösen Adenomen gefunden werden. Die Adenome werden daher seit jeher als gutartige, potenziell jedoch maligne transformierende Vorläufer eingestuft. Dazu passt auch das genetische Profil. Wie auch bei den konventionellen Adenomen finden sich hier Mutationen im KRAS.

Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass serratierte "Polypen" mit syn- und metachronen fortgeschrittenen kolorektalen Neoplasien assoziiert sind im Sinne von Indikatorläsionen. In einer Metaanalyse [403] werden neun Studien mit 34.480 Patienten zusammengefasst. Serratierte Polypen wurden in 15,6 % der Patienten nachgewiesen. Bei Nachweis eines serratierten Polypen hatte der Patient ein 2,05-fach erhöhtes Risiko für eine fortgeschrittene Neoplasie. Der Nachweis proximal lokalisierter serratierten Polypen war mit einer 2,77-fachen Risikoerhöhung assoziiert. Handelte es sich um große serratierte Polypen (> 1 cm), stieg das Risiko auf das 4-fache. Damit erscheinen serratierte Läsionen als Indikatorläsion, die ein erhöhtes Risiko für fortgeschrittene kolorektale Neoplasien anzeigen. Besonders Patienten mit großen serratierten Adenomen im proximalen Hemikolon sind gefährdet, fort-geschrittene kolorektale Neoplasien zu entwickeln.

Für die Nachsorgeempfehlungen nach Polypektomie kommt der Histologie der abgetragenen Läsionen eine entscheidende Bedeutung zu. Entsprechend ist die histologische Untersuchung aller abgetragenen Läsionen obligat.

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Karzinomnachweis im endoskopischen Resektat soll der histologische Befund folgende Merkmale enthalten: • das Ausmaß der Tiefeninfiltration (pT-Kategorie), bei sessilen Polypen die sm-Invasionsmessung in µm, • den histologischen Differenzierungsgrad (Grading), • das 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).	
Level of Evidence 3	[404]	
	Starker Konsens	

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	In Hinblick auf weitere therapeutische Konsequenzen bei histologisch komplett entfernten pT1-Karzinomen soll eine zusammenfassende Klassifikation in "low-risk" (G1, G2 und keine Lymphgefäßeinbrüche (L0)) oder "high-risk" (alle anderen Kriterien mit Ausnahme G1, G2 und keine Lymphgefäßeinbrüche (L0)) erfolgen.	
Level of Evidence 3a	[405]	
	Starker Konsens	

6.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Tumorzellbudding > 1 kann als „high-risk“-Kriterium gewertet werden.	
	Starker Konsens	

6.10	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Eine alleinige tiefe Submukosainvasion (ohne weitere Risikofaktoren, d. h. G1/2, L0, R0, kein Budding) ist mit einem geringen Risiko für Lymphknotenmetastasen assoziiert. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "Schlüsselfrage Nr. 3"	
	[406] , [407] , [408]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Notwendigkeit einer Angabe über den Abstand der Entfernung im Gesunden bei pT1-Karzinomen ist strittig. Unnütz ist die Messung nicht, wenn der Abstand gut beurteilt werden kann. Nach zwei Studien, in denen bei high-risk Karzinome mit einer endoskopischen R0 Entfernung ≥ 1 mm aus unterschiedlichen Gründen keine onkologische Resektion durchgeführt wurde, fand sich für diese Gruppe ein vergleichbarer Verlauf wie in der Gruppe onkologisch resezierter Patienten [\[409\]](#), [\[410\]](#).

Nodal positive T1 Karzinome

Der Anteil nodal positiver Fälle unter den kolorektalen T1 Karzinomen ist in Studien mit großen Fallzahlen reproduzierbar bei 10 – 12 % [\[411\]](#), [\[412\]](#).

Lymphknotenmetastasen (LK+) treten häufiger bei Risikofaktoren auf. Diese sind überwiegend an primär chirurgisch resezierten T1 Karzinomen ohne vorherige endoskopische Abtragung bestimmt worden und werden auf endoskopisch resezierte T1 Karzinome übertragen.

High-risk-Kriterien:

Die Zahl der high-risk-Kriterien ist in nationalen Leitlinien sehr unterschiedlich. Während es in Japan gemäß JSCCR sechs sind (G3/4, LVI: Lymph- und/oder Blutgefäßinvasion (L1 und/oder V1), R1, Tumorbudding, Submukosa-Infiltration $> 1.000 \mu\text{m}$) gelten in der Bundesrepublik Deutschland nur zwei obligate (G3/4, L1) und ein fakultatives Kriterium (Budding Grad > 1). Diese unterschiedliche Handhabung führt dazu, dass in Japan wesentlich mehr high-risk T1 Karzinome als in Deutschland diagnostiziert werden und damit auch entsprechend mehr sekundäre chirurgisch-onkologische Resektionen erfolgen (> 60 % der endoskopisch abgetragenen T1 Karzinome).

Die Zahl der Nodal-positiven T1 Karzinome nach sekundärer onkologischer Resektion von endoskopisch high-risk Karzinomen liegt in größeren Studien aus Japan bei 6 – 12 % [\[413\]](#), [\[414\]](#). Da in Japan aufgrund des high-risk Kriteriums einer R1 Situation auch Karzinome mit ansonsten low-risk Kriterien zur Empfehlung einer chirurgischen Resektion führen, würde man annehmen, dass die Rate an Nodal-positiven Karzinomen bei strengeren Kriterien in Deutschland höher liegt. Aufgrund des Fehlens entsprechender Daten ist dies aber nicht belegt.

Risikofaktor G3/4

Die Festlegung des Tumordifferenzierungsgrades erfolgt nach den Regeln der WHO. Diese besagen, dass der Tumordifferenzierungsgrad den am schlechtesten differenzierten Tumorteilen entspricht. Durch die Einführung einer dichotomen Einteilung in low-grade (G1/G2) und high-grade (G3/4) hat sich die bekannte Interobservervariabilität [415] hinsichtlich des Gradings verbessert, ist aber nicht eliminiert.

Risikofaktor Lymphgefäßinvasion

Da der Anteil der G3/4 Karzinome unter den T1 Karzinomen gering ist, kommt der Lymphgefäßinvasion in Deutschland die größte Bedeutung als Risikofaktor für eine Lymphknotenmetastasierung zu. Um eine Über- und Unterinterpretation zu vermeiden, sollte ein L1 Situation dann festgelegt werden, wenn sich die Tumorzellen in endothelialisierten Spalten ohne Nachweise roter Blutkörperchen befinden. Eine Immunhistologie zur Unterscheidung von Lymph- versus Blutgefäßendothel kann im Zweifel helfen, ist aber in der Regel nicht notwendig. Auch bei der Einstufung von L1/L0 besteht zwischen Pathologien eine Interobservervariabilität unter Experten und noch mehr in der Flächenversorgung, Letztere verursacht laut einer holländischen Studie eine Therapieentscheidende Variabilität in der Interpretation von 30 % [416].

Risikofaktor Tumor-Grading und -budding

Beim Grading eines Karzinoms soll gemäß WHO die Invasionsfront nicht berücksichtigt werden. Allerdings ist aus der täglichen Praxis bekannt, dass gerade die Invasionsfront eine Eigenschaft aufweist, die als Tumor-Budding bezeichnet wird. Es handelt sich um einzelne Tumorzellen oder auch Tumorzellaggregate an der Invasionsfront, die zumeist schlecht differenziert sind und stammzellähnliche Eigenschaften aufweisen. Das Tumor-Budding ist definiert als histologischer Nachweis von Tumorzell-Clustern (fünf oder weniger Zellen) entdifferenzierter oder isolierter Tumorzellen an der Invasionsfront. Dabei soll die Invasionsfront mit 200-facher Vergrößerung mikroskopiert werden und die Grade 1 mit 0 – 4; 2 mit 5 – 9 und 3 mit > 9 Buddings oder Tumorzell-Cluster bestimmt werden. Ein Tumor-Budding Grad 2 oder 3, d.h. > 4 Buddings oder Cluster an der Invasionsfront waren in mehreren Studien ein zusätzlicher Parameter für ein erhöhtes Risiko von Lymphknotenmetastasen [412], [417], [414]. Die Daten sind allerdings schwer im Zusammenhang zu interpretieren, da in einer der Studien nur der Budding-Grad 3 als Risikofaktor gilt und in der multivariaten Analyse grenzwertig signifikant ist [414], während in einer anderen Studie Budding Grad 2 und 3 als Risikofaktor gruppiert werden, und hier die Assoziation mit Lymphknotenmetastasen nur für Karzinome mit einer Infiltrationstiefe von > 1000 µm gilt [412]. Auch beim Anteil der Karzinome mit Budding Grad 3 gibt es Unterschiede (8 % vs. 18 %), die auf eine Interobservervariabilität hinweisen.

Das Tumorbudding ist zweifellos ein prognostischer Marker. Er ist stark mit G3/4 und L1 assoziiert [418]. Das alleinige Vorliegen eines Tumorbuddings Grad 2/3 bei sonst fehlenden Risikofaktoren mag das Risiko einer Lymphknotenmetastase erhöhen, die Datenlage hier ist aber wesentlich unklarer als bei G3/4 und L1.

Da die Analysen zum Tumorbudding vorwiegend aus Japan stammen und die Angabe des Tumorbuddings bisher in Deutschland kein Standard ist, wurde der Empfehlungsgrad zur Berücksichtigung des Tumorbuddings in der Risikobewertung von T1-Karzinomen in der 2017 überarbeiteten S3-Leitlinie abgeschwächt auf ein „kann“. Da sich

an der Situation in der Bundesrepublik bislang nicht viel geändert hat, bleibt es bei der Kann-Empfehlung.

Risikofaktor Ausmaß der Submukosainvasion

Eine Einteilung in drei Drittel der Submukosa (SM1, SM2, SM3) ist nur möglich, wenn die Submukosa im Resektat komplett erfasst ist, was alleinig bei nachweisbarem Anteil der L. muscularis propria garantiert ist. Nach endoskopischer Resektion ist dies regelhaft nur nach EFTR möglich; für die überwiegende Mehrzahl der endoskopischen Resektate (EMR, ESD) ist eine Unterteilung in SM1-3 nicht möglich und das Ausmaß einer Submukosainvasion muss quantitativ in µm ausgemessen werden.

Eine tiefe Submukosainvasion (gemessen mit > 1000 µm am endoskopischen Resektat) gilt in asiatischen Leitlinien weiterhin als einer der high-risk-Faktoren für Lymphknotenmetastasen. Bereits 2013 berichtete eine japanische Arbeitsgruppe allerdings über ein geringes Risiko für Lymphknotenmetastasen von 2,2 % für pT1-Rektumkarzinome, wenn eine tiefe Submukosainfiltration der einzige histologische Risikofaktor war [406]. Eine weitere Studie zeigte für Rektum- und Kolonkarzinome eine Lymphknotenmetastasenrate von 3,8 % bei alleiniger tiefer Submukosainvasion, während die Rate bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (G3, Budding, lymphovaskuläre Invasion) 21,6 % betrug [407].

Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse (50 asiatische und 17 westliche Studien) ermittelte ein Risiko für Lymphknotenmetastasen von 2,6 % für pT1-Karzinome, wenn eine tiefe Submukosainvasion (> 1000 µm) der einzige histologische Risikofaktor war [408]. In einer weiteren Meta-Analyse (12 retrospektive Studien mit 831 endoskopisch und 2130 chirurgisch therapierten Patienten) zeigten eine lymphovaskuläre Invasion und ein geringer Differenzierungsgrad einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Für das Ausmaß der Submukosainvasion galt dies auch in dieser Publikation nicht [405]. Einschränkend ist zu sagen, dass die aktuellen Meta-Analysen nahezu ausschließlich retrospektive Studien beinhalten; prospektive Daten hierzu sind weiterhin wünschenswert.

Eine Checkliste zur standardisierten histopathologischen Befundung kolorektaler Polypen sollte verwendet werden [419].

6.4 Vorgehen bei pT1-Karzinomen

6.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein pT1-Karzinom, soll eine onkologische Nachresektion nicht durchgeführt werden, wenn es sich um eine low-risk-Situation bei histologisch karzinomfreier Polypenbasis (R0) handelt. In der high-risk-Situation ist die radikale chirurgische Behandlung erforderlich, auch wenn die Läsion komplett entfernt wurde.	
Level of Evidence 3	[420] , [421] , [422]	
	Starker Konsens	

6.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei inkompletter Abtragung eines low-risk pT1-Karzinoms soll eine komplette endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung erfolgen. Wenn eine R0-Situation nicht erreichbar ist oder Zweifel am Vorliegen einer pT1-Situation bestehen, soll die onkologisch-chirurgische Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 3	[420] , [421] , [422]	
	Starker Konsens	

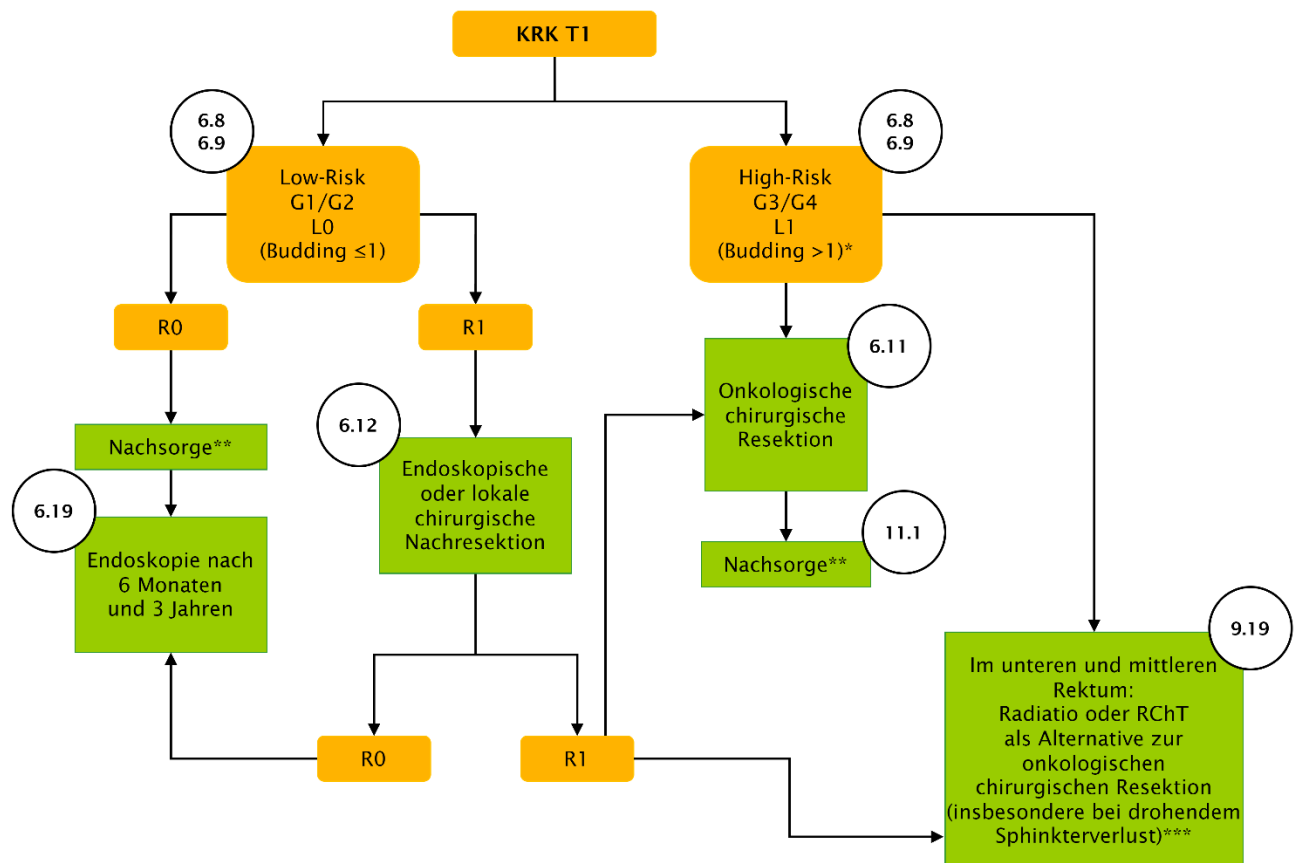
Hintergrund

Als gesicherte high-risk-Faktoren für Lymphknotenmetastasen gelten ein geringer Differenzierungsgrad und eine lymphovaskuläre Invasion am endoskopischen Resektat. Eine additive chirurgische Resektion mit Lymphknotendisektion ist hier aus onkologischen Gesichtspunkten indiziert. Für ein alleiniges Budding ist die Datenlage weniger eindeutig; für eine alleinige tiefe Submukosainvasion hat sich die Datenlage in den letzten Jahren deutlich verbessert und zeigt ein geringes Risiko für Lymphknotenmetastasen (siehe Hintergrundtext [Empfehlung 6.8](#) – [Empfehlung 6.10](#)).

Eine große aktuelle japanische Studie analysierte den Langzeitverlauf von 4719 Patienten mit kolorektalem pT1-Karzinom (1259 endoskopisch reseziert, 1508 primär endoskopisch und sekundär chirurgisch reseziert, 1952 primär chirurgisch reseziert). Lymphknotenmetastasen waren in 10,3 % der chirurgischen Resektate nachweisbar, wenn high-risk-Faktoren (nach japanischer Leitlinie; s.o.) vorhanden waren; bei low-risk-Karzinomen betrug die Rate 1,8 %. Nach alleiniger endoskopischer Resektion betrug die Rezidivrate 0,1 % in der low-risk-Gruppe versus 3,4 % in der high-risk-Gruppe. Die alleinig endoskopisch therapierten Patienten mit high-risk-Kriterien (n=506) wiesen in 84,6 % eine Submukosainvasion >1000 µm auf; andere high-risk-Faktoren

waren deutlich seltener (lymphovaskuläre Invasion 20,6 %, Budding Grad 2/3 12,8 %, Grading G3 1 %). Eine alleinige endoskopische Resektion in der low-risk-Gruppe führte zu einem krankheitsfreien 5-Jahre-Überleben von 99,2 % [423].

Das therapeutische Vorgehen bei kolorektalen T1-Karzinomen ist in untenstehender [Abbildung 3](#) zusammengefasst. Aktuell spielt der MSI/dMMR-Status im Management von T1-Karzinomen aufgrund einer fehlenden belastbaren Datenbasis (noch) keine Rolle.



* Budding: kein obligates High-risk Kriterium; ** siehe Kapitel Nachsorge; *** gefolgt von lokaler Exzision oder Watch & Wait bei (nahezu) klinischer Komplettremission, siehe 9.19
RChT = Radiochemotherapie

Abbildung 3: Flowchart zum therapeutischen Vorgehen bei kolorektalen T1-Karzinomen

6.5 Polypenmanagement (Nachsorge)

Die folgenden Empfehlungen zum Nachsorgeintervall nach Polypenentfernung gelten für die Normalbevölkerung ohne bekannt erhöhtes KRK-Risiko; für Risikogruppen (z. B. Polyposis-Syndrome, HNPCC, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) gelten gesonderte Empfehlungen (siehe [Kapitel 5](#) dieser Leitlinie und die DGVS Leitlinien zu [Colitis ulcerosa](#) und [Morbus Crohn](#)). Voraussetzung für die empfohlenen Kontrollintervalle ist eine Indexkoloskopie, die o.g. Qualitätsparameter erfüllt (siehe Statement [Empfehlung 6.1](#)).

Konventionelle Adenome

6.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Der Zeitpunkt der Kontrollkoloskopie nach kompletter Abtragung konventioneller Adenome soll von Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome abhängig gemacht werden.	
Level of Evidence 2b	[424] , [425] , [426] , [427] , [428] , [429]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Als fortgeschrittene oder high-risk-Adenome (HRA), die ein erhöhtes KRK-Risiko abbilden, werden derzeit Adenome ≥ 10 mm, Adenome mit villöser Histologie und Adenome mit schwerer Dysplasie (HGIEN) klassifiziert. Adenome ohne diese Risikofaktoren werden als low-risk-Adenome (LRA) bezeichnet; LRA repräsentieren die Mehrzahl der im Rahmen von Vorsorgekoloskopien diagnostizierten Polypen.

6.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit 1 oder 2 low-risk-Adenomen sollte eine Kontrollkoloskopie nach 7 – 10 Jahren empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

6.15	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit 3 – 4 low-risk-Adenomen sollte eine Kontrollkoloskopie nach 3 – 5 Jahren empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit ≥ 5 low-risk-Adenomen sollte das Kontrollintervall < 3 Jahre betragen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

6.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit high-risk-Adenomen (≥ 10 mm, villöse Histologie, hochgradige intraepitheliale Neoplasie) und histologisch bestätigter vollständiger Abtragung sollte eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren empfohlen werden.	
Level of Evidence 1b	[426] , [427] , [430] , [429]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Konventionelle Adenome

Nach Entfernung fortgeschrittener neoplastischer Kolonpolypen ist das KRK-Risiko erhöht und kann durch Surveillance-Koloskopien gesenkt werden. Eine Studie zeigte nach koloskopischer Adenomentfernung (3 – 4 Adenome < 10 mm oder 1 – 2 Adenome ≥ 10 mm) eine signifikante Reduktion der KRK-Inzidenz nach 10 Jahren, wenn Surveillance-Koloskopien durchgeführt wurden (HR 0,57, 95 % KI 0,40–0,80 nach einer Surveillance-Koloskopie bzw. 0,51, 95 % KI 0,31–0,84 nach zwei Surveillance-Koloskopien) [\[424\]](#). Demgegenüber konnte nach Abtragung von 1 – 2 kleinen Adenomen (< 10 mm) keine erhöhte KRK-Inzidenz nachgewiesen werden.

Bereits 2012 hatten Cottet et al. berichtet, dass das KRK-Risiko nach Entfernung von low-risk-Adenomen (< 10 mm, keine villöse Komponente, keine HGIEN) im Verlauf von 7,7 Jahren nicht erhöht war, während nach Entfernung von high-risk-Adenomen ein deutlich erhöhtes KRK-Risiko bestand. Wenn nach Entfernung von high-risk-Adenomen Surveillance-Koloskopien durchgeführt wurden, war das Risiko deutlich geringer erhöht als bei Patienten ohne Kontrollkoloskopie (SIR 1,10, 95% KI 0,62–1,82 versus SIR 4,26, 95% KI 2,89–6,04) [\[425\]](#). Große Studien bestätigten die Daten in den letzten Jahren. Lee et al konnten 10 Jahre nach 64422 Vorsorgekoloskopien kein erhöhtes KRK-Risiko nach Entfernung von 1 – 2 low-risk-Adenomen (< 10 mm, keine villöse Komponente, keine HGIEN) gegenüber der Gruppe ohne Adenome nachweisen [\[426\]](#). Bis zu welcher Anzahl von low-risk-Adenomen dies gilt, wird aktuell uneinheitlich bewertet (≤ 2 oder ≤ 4) [\[431\]](#), [\[432\]](#). Eine aktuelle Meta-Analyse zeigte allerdings nach

Entfernung von 3 – 4 low-risk-Adenomen eine erhöhte Rate an metachronen fortgeschrittenen Neoplasien im Vergleich zu 1 – 2 entfernten low-risk-Adenomen (relative risk 1.264, 95% KI 1.053–1.518) [428].

Als fortgeschrittene oder high-risk-Adenome (HRA), die ein erhöhtes KRK-Risiko abbilden, werden deshalb derzeit Adenome ≥ 10 mm, Adenome mit villöser Histologie und Adenome mit schwerer Dysplasie (HGIEN) klassifiziert, Adenome ohne diese Risikofaktoren werden als low-risk-Adenome (LRA) bezeichnet.

Aktuell bestätigt eine große Studie eine Adenomgröße ≥ 10 mm (HR 4.00; 95 % KI, 2.46-6.50) und HGIEN (HR 6.61; 95 % KI, 3.31-13.2) als Risikofaktoren einer KRK-Entwicklung [433]. Die Datenlage zur villösen Histologie als Risikofaktor ist weniger einheitlich. Zuletzt war in einer britischen Studie allerdings eine villöse Histologie als Risikofaktor für metachrone fortgeschrittene Neoplasien bestätigt worden (OR 1,49; 95% KI 1,05-2,10) [434].

Eine polnische Studie mit 236089 Vorsorgekoloskopien bestätigte ein besonders erhöhtes KRK-Risiko nach Entfernung von Adenomen ≥ 20 mm oder Adenomen mit HGIEN (HR 9.25; 95% KI 6.39-13.39) [427].

Die Empfehlung zur Durchführung von Surveillance-Koloskopien und deren Zeitpunkt hängt deshalb von Zahl, Größe und Histologie der bei der ersten Koloskopie entfernten Läsionen ab. Prospektive Studien, die verschiedene Nachsorgeintervalle randomisiert vergleichen, liegen bisher nicht vor. Aufgrund der aktuellen Datenlage wird bei einer low-risk-Situation (1-2 LRA) ein Intervall von 7 bis 10 Jahren empfohlen, während bei high-risk-Situation (≥ 3 LRA oder ≥ 1 HRA) verkürzte Intervalle empfohlen werden.

Die Kontrollempfehlungen werden aktuell von einer großen retrospektiven Studie mit 11214 Patienten bestätigt, die das Auftreten metachroner Neoplasien oder eines KRK in Abhängigkeit von verschiedenen Zeitintervallen zwischen Index- und Kontrollkoloskopie analysiert (< 18 Monate, 2, 3, 4, 5, 6 Jahre). In der low-risk-Gruppe blieb das Risiko für fortgeschrittene Neoplasien bzw ein KRK auch bei langem Intervall niedrig (< 10 % bzw. < 2 %). Demgegenüber stieg die KRK-Rate in der high-risk-Gruppe bei einem Intervall von mehr als 3 Jahren deutlich an [430].

Eine Meta-Analyse mit 811.181 eingeschlossenen Patienten zeigte eine KRK-Inzidenz von 0.63 % (95% KI 0.30-0.97) nach 3 Jahren in der high-risk-Situation, von 0.37 % (95% KI 0.13-0.61) und 0.67 % (95% KI 0.36-0.99) nach 5 und 10 Jahren in der low-risk-Situation sowie von 0.32 % (95% KI 0.20-0.45) und 0.50 % (95% KI 0.30-0.69) nach 10 bzw. mehr als 10 Jahren in der adenomfreien Gruppe. Die Autoren sahen durch die Daten die Empfehlung zum 3-Jahres-Intervall in der high-risk-Situation und zu einem 5 – 10-Jahres-Intervall in der low-risk-Situation bestätigt [429].

Serratierte Polypen

6.18	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Der Zeitpunkt der Kontrollkoloskopie nach kompletter Abtragung serratierter Polypen soll von Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Läsionen abhängig gemacht werden (5 – 10 Jahre bei 1-2 SSL < 10 mm ohne Dysplasie, 3 Jahre bei ≥ 3 SSL, bei SSL ≥ 10 mm, nach Entfernung von TSAs, nach Entfernung größerer hyperplastischer Polypen ≥ 10 mm sowie bei Dysplasienachweis).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wie bei konventionellen Adenomen liegen prospektive Studien zur Nachsorge auch nach Entfernung serratierter Läsionen nicht vor. Eine große Studie mit 122889 Patienten zeigte nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren ein erhöhtes KKR-Risiko nach Entfernung von serratierten Polypen ≥ 10 mm (HR 3,35; 95% KI 1,37-8,15), während das Risiko nach Entfernung kleiner Läsionen nicht erhöht war (HR 1,25; 95% KI 0,76-2,08). In dieser Studie waren hyperplastische Polypen, SSL und TSA nicht unterschieden worden; auch die Zahl der Läsionen und der Dysplasiegrad war nicht berücksichtigt [435].

Eine aktuelle Studie analysierte differenzierter die Rate metachroner fortgeschrittener serratierter Neoplasien nach Entfernung verschiedener Gruppen serratierter Läsionen (hyperplastische Polypen, SSL, TSA). Nach 5 Jahren betrug die Rate 26 % für SSL ≥ 10 mm (95% KI 18 % – 32 %), 21 % für 3 – 4 SSLs < 10 mm (95% KI 0 % – 42 %), 18 % für TSA (95% KI 0 % – 38 %), 27 % für SSL mit low-grade-Dysplasie (95% KI 3,6% – 45 %) und 17 % für hyperplastische Polypen ≥ 10 mm (95% KI 3.5% – 29%). Die Autoren empfehlen ein 3-Jahres-Kontrollintervall für die beschriebenen Subgruppen [436].

Nach Entfernung von 1 – 2 kleinen serratierten Läsionen (ohne Dysplasie) ist eine Koloskopie nach 5 – 10 Jahren ausreichend, während nach Entfernung von ≥ 3 SSL < 10 mm, nach Entfernung von SSL ≥ 10 mm, nach Entfernung von TSAs, nach Entfernung größerer hyperplastischer Polypen sowie bei Dysplasienachweis ein Intervall von 3 Jahren empfohlen wird. Nach Entfernung kleiner hyperplastischer Polypen (< 10 mm) wird eine Kontrollkoloskopie nicht empfohlen.

Das gleichzeitige Vorliegen fortgeschrittener Adenome und serratierter Läsionen erhöht das Risiko metachroner fortgeschrittener Neoplasien im Vergleich zum jeweils alleinigen Vorliegen. Anderson et al. berichteten über eine hohe Rate an metachronen fortgeschrittenen Neoplasien nach gleichzeitiger Entfernung von high-risk-Adenomen und serratierten Läsionen (OR 5.61; 95 % CI, 1.72 – 18.28) [437]. Weitere Daten sind erforderlich, um das optimale Nachsorgeintervall für diese Patientengruppe zu definieren.

Bzgl. des serratierten Polyposis-Syndroms wird auf den entsprechenden Hintergrundtext im [Kapitel 5.4](#) verwiesen.

Frühkarzinome (pT1 low-risk)

6.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine endoskopische Kontrolle der Abtragungsstelle soll nach kompletter Entfernung (R0) von low-risk-pT1-Karzinomen nach 6 Monaten erfolgen. Eine komplette Koloskopie soll nach 3 Jahren empfohlen werden.	
Level of Evidence 4		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Prospektive Untersuchungen zum Nachsorgeintervall nach endoskopischer Resektion von low-risk-Karzinomen liegen nicht vor. Eine endoskopische Kontrolle der Resektionsstelle zum Ausschluss eines Lokalrezidivs erscheint jedoch naheliegend. Sollte nach Entfernung von high-risk-Karzinomen keine chirurgische Resektion erfolgen, sollte angesichts des Risikos für Lymphknoten- und Fernmetastasen (bei gegebener therapeutischer Konsequenz) zusätzlich zur Endoskopie eine erweiterte Nachsorge individuell diskutiert werden (z. B. EUS u/o MRT für rektale Karzinome bzw. CT für Kolonkarzinome).

Anhand der ausschließlich retrospektiven Datenlage scheint das Rezidivrisiko nach endoskopischer Resektion von pT1-Karzinomen gering. Eine Meta-Analyse mit 5167 endoskopisch therapierten Patienten ermittelte eine Gesamtrezidivrate (lokal endoluminal, lokal extraluminal oder als Fernmetastasen) von 3,3 %. Die Rezidive waren zu jeweils 50 % lokal oder als Metastasen aufgetreten. Bei low-risk-Karzinomen betrug die Gesamtrezidivrate 0,7 % (10/1499) (versus 7 % bei high-risk-Karzinomen) [\[438\]](#).

Vorgehen nach Piecemeal-Resektion/histologisch inkompletter Resektion

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei makroskopisch vollständiger, histologisch aber nicht bestätigter Abtragung von Adenomen von 4 – 20 mm sollte eine Kontrolle nach 12 Monaten empfohlen werden. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle „Schlüsselfrage 4“	
Level of Evidence 4	[439] , [440] , [372]	
	Starker Konsens	

6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Nach Abtragung großer Adenome (> 20 mm) in Piecemeal-Technik soll eine endoskopische Kontrolle der Abtragungsstelle nach 6 Monaten empfohlen werden.	
Level of Evidence 3b	[441] , [442] , [443] , [444] , [445]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Entfernung kolorektaler Adenome soll makroskopisch vollständig erfolgen und idealerweise pathologisch als komplette Resektion bestätigt werden. Bei Piecemeal-Resektionen ist die histopathologische Bestätigung einer kompletten Resektion unmöglich und das Rezidivrisiko erhöht. Eine aktuelle Studie führt 11 % der Intervallkarzinome nach erfolgter Vorsorgekoloskopie auf inkomplett resezierte Polypen zurück [\[446\]](#).

Das Rezidivrisiko nach Piecemeal-Resektion großer Polypen (Durchmesser >20mm) wird in der Literatur mit bis zu 20 % angegeben [\[447\]](#), [\[448\]](#). Vermutlich kann das Rezidivrisiko durch zusätzliche Koagulation des Resektionsrandes deutlich reduziert werden [\[449\]](#), [\[450\]](#). Für eine eventuelle Lockerung der bisherigen Kontrollempfehlungen sind allerdings weitere Studien erforderlich. Aktuell wird weiterhin eine Kontrolle der Abtragungsstelle nach 6 Monaten und eine zweite Kontrolle 12 Monate nach der ersten Kontrolle empfohlen [\[447\]](#), [\[432\]](#).

Auch nach Entfernung von nicht-gestieltten Polypen ≤ 20 mm kann eine komplette Resektion trotz makroskopisch vollständiger Resektion histopathologisch oft nicht bestätigt werden. In einer Meta-Analyse wurden inkomplette Resektionen (Adenomnachweis in der Biopsie aus dem Resektionsrand) von 15,9 % für Läsionen ≤ 10 mm und von 20,8 % für Läsionen von 10 – 20 mm berichtet. Für Polypen <5 mm betrug die Rate 9,9 % nach Zangenbiopsie und 4,4 % nach Schlingenresektion [\[451\]](#). Die klinische Relevanz ist hier allerdings nicht eindeutig; das Rezidivrisiko scheint deutlich geringer als nach Piecemeal-Resektion großer Polypen. Arimoto et al berichten über eine histologische komplette Resektion von 79,8 % nach Schlingenresektion von Läsionen ≤ 5 mm und von 79,5 % bei Läsionen von 6 – 9 mm; dennoch trat im Follow-up nach 3 Jahren kein Rezidiv auf [\[440\]](#). Eine aktuelle prospektive Multicenter-Studie zur Kaltschlingenresektion von nicht-gestieltten Polypen (Adenome und SSL; 10 – 19 mm) zeigte trotz überwiegender Piecemeal-Resektion (72 %) eine Rezidivrate von nur 1,7 % (Nachsorgeintervall Median 9,7 Monate) [\[372\]](#). In einer weiteren Studie, die überwiegend Polypen von 10 – 20 mm einschloss, waren 45,3 % der SSL-Resektionen und 38 % der Adenomresektionen histologisch nicht sicher komplett; dennoch betrug die Rezidivrate 3,8 % für SSL und 7,9 % für Adenome (Nachsorgeintervall Median 13 Monate) [\[439\]](#). Eine erste Kontrolle nach 12 Monaten scheint deshalb nach makroskopisch vollständiger, histologisch aber unsicherer kompletter Resektion von Polypen von 5 – 20 mm ausreichend; bei makroskopischer Unsicherheit und/oder schwerer Dysplasie sollte die bisherige Empfehlung (6 Monate) beibehalten werden.

Nach Zangenabtragung von Polypen ≤ 3 mm ist die histopathologische Beurteilung der Vollständigkeit schwierig bis unmöglich. Da die klinische Relevanz kleiner Adenome unklar ist, gilt die endoskopische Beurteilung der vollständigen Abtragung als entscheidend; eine Kontrolle der Abtragungsstelle ist entbehrlich.

Vorgehen nach erster Kontrollkoloskopie

6.22	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Die Empfehlung zur zweiten Kontrollkoloskopie hängt von den Befunden der Indexkoloskopie und der ersten Kontrollkoloskopie ab.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung zur zweiten Kontrollkoloskopie hängt von den Befunden der Indexkoloskopie und der ersten Kontrollkoloskopie ab. In einer großen Studie wird die Rate fortgeschrittener Adenome bei der zweiten Kontrollkoloskopie mit 10,6 % angegeben, wenn bei den beiden ersten Koloskopien eine low-risk-Situation vorlag, mit 16,4 %, wenn initial eine low-risk-Situation und im Verlauf eine high-risk-Situation vorlag und mit 38,2 %, wenn bei beiden Vorkoloskopien eine high-risk-Situation vorlag [452].

Eine aktuelle japanische Studie bestätigt eine hohe Rate an fortgeschrittenen Adenomen von 34,5 % bei der zweiten Kontrollkoloskopie, wenn bei beiden Vorkoloskopien fortgeschrittene Adenome entfernt worden waren [453].

Das Kontrollintervall für die zweite Kontrollkoloskopie kann anhand der Befundlage der ersten Kontrollkoloskopie weitgehend analog zum Vorgehen nach der Indexkoloskopie ausgesprochen werden (siehe [Empfehlung 6.18](#), [Empfehlung 6.20](#), [Empfehlung 6.21](#), [Empfehlung 6.23](#)). Als Ausnahme hiervon ist die Situation zu betrachten, wenn initial fortgeschrittene Adenome entfernt wurden und dann nach 3 Jahren eine low-risk-Situation vorliegt (maximal 1 – 2 low-risk-Adenome). Bei dieser Konstellation liegt die Rate metachroner Adenome bei der zweiten Verlaufskoloskopie deutlich höher als bei Patienten, bei denen in beiden ersten Koloskopien eine low-risk-Situation vorlag [452]. Ein verkürztes Intervall von 5 Jahren scheint hier gut begründet.

Für serratierte Polypen liegen keine gesonderten Daten zur zweiten Kontrollkoloskopie vor. Hier gilt aktuell die analog zum Vorgehen nach der Indexkoloskopie (siehe [Empfehlung 6.21](#))

Tabelle 14: Nachsorgeintervalle nach Polypektomie

Ausgangssituation	Empfohlenes Intervall zur Kontrollkoloskopie
Konventionelle Adenome	
1 oder 2 Adenome (< 1 cm) ohne villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	7 – 10 Jahre
3 oder 4 Adenome (< 1 cm) ohne villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	3 – 5 Jahre
≥ 1 Adenom ≥ 1 cm oder villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	3 Jahre
≥ 5 Adenome	< 3 Jahre
Serratierte Polypen	
1-2 SSL < 10 mm und ohne Dysplasie	5 – 10 Jahre
≥ 3 SSL, SSL ≥ 10 mm, SSL mit Dysplasie, TSA, hyperplastische Polypen ≥ 10 mm	3 Jahre
Hyperplastische Polypen < 10 mm	Keine Nachsorge
Inkomplette Resektion/Piecemeal-Resektion	
makroskopisch vollständige, histologisch aber nicht sicher bestätigte Abtragung von Polypen 4 – 20 mm	12 Monate
Piecemeal-Resektion großer Polypen (> 20 mm)	Kontrolle der Abtragungsstelle nach 6 Monaten und 18 Monaten

6.6 Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen

6.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Eine medikamentöse Sekundärprophylaxe nach Polypektomie sollte außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	[33] , [454] , [22]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse konnte für Acetylsalicylsäure, Celecoxib und Metformin keinen Effekt zur Sekundärprophylaxe (Entstehung metachroner Neoplasien) nach Polypenentfernung zeigen. Einzig effektiv war eine Kombination aus Difluoromethylornithin (DFMO) und Sulindac [\[33\]](#). Für Vitamin D konnte in einer Meta-Analyse kein Benefit nachgewiesen werden [\[22\]](#). Eine randomisierte Studie zeigte ein vermehrtes Auftreten serratierter Läsionen nach Gabe von Calcium oder der Kombination Calcium/Vitamin D [\[454\]](#). Eine allgemeine Empfehlung zur medikamentösen Sekundärprophylaxe kann aufgrund der aktuellen Datenlage weiterhin nicht ausgesprochen werden.

7 Präoperative Diagnostik und Chirurgie

7.1 Einleitung

Im Folgenden werden allgemeine Gesichtspunkte der Diagnose und Therapie, soweit sie Kolon- und Rektumkarzinome gemeinsam betreffen, für beide Entitäten zusammenfassend aufgezeigt; spezielle diagnostische und therapeutische Aspekte werden gesondert aufgeführt.

Die Therapie kolorektaler Karzinome sollte grundsätzlich auf der Basis einer histologischen Untersuchung geplant werden. Als Karzinome gelten Veränderungen, bei denen atypische epitheliale Formationen in der Submukosa infiltrieren (pT1 oder mehr). Nicht einbezogen sind sog. Mukosakarzinome oder sog. intraepitheliale Karzinome (pTis), bei denen keine Metastasierung erfolgt und die durch lokale Abtragungen im Gesunden ausreichend behandelt werden.

7.2 Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen

Die Grenze zwischen Kolon und Rektum wird unterschiedlich definiert. Die intraoperative Beurteilung anhand des Endes der Taeniae oder der peritonealen Umschlagsfalte ist individuell unterschiedlich und von Alter, Geschlecht und anderen Faktoren abhängig. Die präoperative Messung der Höhenangabe des Tumors mit dem flexiblen Endoskop ist unzuverlässig. Zuverlässiger sind die Höhenangaben mit dem starren Rektoskop. Die Anokutanlinie dient als distaler Messpunkt.

Nach dem internationalen Dokumentationssystem [\[455\]](#), [\[456\]](#) gelten als Rektumkarzinome Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Nach der UICC 2003 werden die Rektumkarzinome entsprechend ihrem Abstand von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12 – 16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6 – <12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) unterteilt [\[457\]](#).

Dem gegenüber gelten in den USA [\[458\]](#), [\[459\]](#) als Kolonkarzinome Tumoren, die mehr als 12 cm und als Rektumkarzinome Tumoren, die 12 cm und weniger von der Linea anocutanea entfernt sind. Begründet wird dies mit der deutlich höheren Lokalrezidivrate bei Tumoren unterhalb von 12 cm [\[460\]](#).

7.3 Definition Interdisziplinäre Tumorkonferenz

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Alle Patienten mit KRK sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Zusätzlich prätherapeutisch sollen Patienten in folgenden Konstellationen vorgestellt werden: • jedes Rektumkarzinom • jedes Kolonkarzinom im Stadium IV • metachrone Fernmetastasen • Lokalrezidive • vor jeder Metastasen-gerichteten Therapie	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Mitglieder der Tumorkonferenz auf Facharzteebe ne sollten unter anderen aus den folgenden Fachrichtungen kommen: Gastroenterologie, Hämatologie/Onkologie, Viszeralchirurgie, Radiologie und Pathologie. Zur Beurteilung der primären oder sekundären Resektabilität von Leber- oder Lungenmetastasen sollte ein erfahrener Leber- bzw. Thoraxchirurg hinzugezogen werden; ist dieser vor Ort nicht verfügbar, sollte eine externe konsiliarische Zweitmeinung eingeholt bzw. der Patient an ein entsprechendes Zentrum verwiesen werden.

In bestimmten Fällen ist eine Vorstellung in der Tumorkonferenz vor Einleitung einer Therapie erforderlich. So ist z. B. bei Patienten mit Rektumkarzinom zu klären, ob eine neoadjuvante Therapie erfolgen sollte. Durch eine Vorstellung in der Tumorkonferenz und interdisziplinärer Festlegung des Therapiekonzepts konnte in einer Studie die Rate an befallenen circumferentiellen Rand im OP-Präparat deutlich gesenkt werden [461]. Liegen Fernmetastasen vor, ist zu klären, ob ein rein palliatives Konzept einzuschlagen ist oder ob durch eine primäre oder sekundäre Resektion der Metastasen eine Heilung möglich erscheint. Mit einer gehäuften Vorstellung von Patienten im Stadium UICC IV in der Tumorkonferenz nahm die Rate an Metastasenchirurgie zu [462], hierzu der Verweis auf die [Kapitel 10](#).

Patienten mit metachronen Fernmetastasen oder Lokalrezidiven im Verlauf sind zur Festlegung des weiteren Konzepts inkl. möglicher lokal-ablativer oder lokoregionärer Therapieverfahren primär vorzustellen.

In allen Fällen ist eine postoperative oder postinterventionelle Vorstellung der Patienten zur Planung einer möglichen adjuvanten Therapie oder der Nachsorge erforderlich. Hierdurch konnte in einer Studie aus Großbritannien die Rate an adjuvanter Chemotherapie und das Überleben der Patienten signifikant gesteigert werden [463].

Patienten mit Fernmetastasen, bei denen primär eine Systemtherapie eingeleitet wurde, sollen im Verlauf (nach der ersten Bildgebung (nach ca. 8 – 12 Wochen) und erneut beim Status der besten Remission (nach ca. 16 – 20 Wochen) erneut in der

Tumorkonferenz vorgestellt werden, um eine mögliche sekundäre Resektabilität der Fernmetastasen zu klären.

In allen Fällen ist zu prüfen, ob Patienten in entsprechende Studien eingeschlossen werden können oder ob Studien in benachbarten Zentren zur Verfügung stehen.

7.4 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik

7.4.1 Endoskopische Diagnostik

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Folgende Untersuchungen sollten Bestandteil der prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik beim kolorektalen Karzinom sein: (siehe Tabelle 15)	
Level of Evidence 5 4 3b	[464] , [465] , [466] , [467] 5: für die digital-rektale Untersuchung 4: für komplette Koloskopie mit Biopsie 3b: für: im Falle einer nicht passierbaren Stenose Koloskopie 3 – 6 Monate postoperativ	
	Konsens	

Tabelle 15: Staging bei kolorektalen Karzinom

Untersuchung	KolonCA	RektumCA
Digital-Rektale Untersuchung	X	X
Komplette Koloskopie	X	X
CT Thorax/Abdomen inklusive Becken	X	X
Starre Rektoskopie*		X
MRT-Rektum (Becken)		X
Rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor		X
Kontrastverstärkter Ultraschall oder MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel bei unklarer hepatischer M-Situation nach CT	X	X

*Für genauere Erläuterung siehe Kapitel [7.4.4 Spezielle Diagnostik beim Rektumkarzinom](#)

Hintergrund

Die digital-rektale Untersuchung erlaubt eine orientierende Beurteilung der Sphinkterfunktion sowie der Tiefeninfiltration bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen und lässt damit eine gewisse Abschätzung des Sphinktererhaltes zu.

Vor der Therapie eines Patienten mit einem kolorektalen Karzinom muss eine Koloskopie mit Biopsie vorliegen. Da in bis zu 5 % der kolorektalen Karzinome synchrone Tumoren zu erwarten sind, die der intraoperativen Beurteilung entgehen könnten, ist eine Koloskopie des gesamten Kolons vorzunehmen [464], [465], [466]. Ist aus technischen Gründen eine komplette Koloskopie nicht möglich, kann ein alternatives radiologisches Verfahren eingesetzt werden (siehe [Kapitel 6](#)).

Stellenwert der Virtuellen Koloskopie (bei stenosierenden Tumoren und inkompletter Koloskopie)

Die virtuelle Kolonografie stellt hierfür ein vielversprechendes Verfahren [348]. Ist eine komplette Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Prozesses nicht möglich, sollte eine Koloskopie ca. 3 – 6 Monate nach Resektion erfolgen. Ein präoperativer Kolon-kontrasteinlauf ist von der Wertigkeit her eingeschränkt und bei Stenosen mit der Gefahr einer Ileusinduktion verbunden und wird daher nicht empfohlen (siehe [Kapitel 6.1](#)).

7.4.2 Bildgebende Verfahren

7.4.2.1 Bedeutung einzelner bildgebender Verfahren (außer PET) zur Abklärung von Fernmetastasen bei der Primärbehandlung des Kolorektalen Karzinoms

Hintergrund

Ziel einer prätherapeutischen Bildgebung vor Therapieeinleitung ist zum einen, das Vorliegen von Fernmetastasen zu klären. So liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Kolonkarzinoms bei 25 % der Patienten Fernmetastasen vor: In 13 % auf ein Organ beschränkt (M1a), in 12 % in mehr als einem Organ oder im Peritoneum (M1b). Lebermetastasen finden sich in 19 %, Lungenmetastasen in 3 %, Peritonealmetastasen in 9 %. Weitere Fernmetastasen in nichtregionären Lymphknoten (2 %), der Haut (2 %), des Ovars (1 %), der Knochen (< 1 %) oder anderer Lokalisationen (2 %) sind selten.

Für das Rektumkarzinom beträgt die Häufigkeit von Fernmetastasen bei Erstdiagnose 18 %: In 12 % auf ein Organ beschränkt (M1a), in 6 % in mehr als einem Organ oder im Peritoneum (M1b). Fernmetastasen in der Leber finden sich bei 15 %, Lungenmetastasen in 4 %. Weitere Fernmetastasen finden sich bei 3 % im Peritoneum, bei 2 % in nichtregionären Lymphknoten. Fernmetastasen in der Haut, Knochen, Gehirn, Ovar oder anderen Lokalisationen finden sich jeweils in weniger als 1 %. [Daten aus Klinischem Krebsregister der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg].

Analog zu anderen europäischen [468] und nordamerikanischen Empfehlungen [469] soll das initiale M-staging mittels CT Abdomen/Thorax erfolgen. Die Mehrzeilen-Computertomographie (MDCT) hat eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit in der Detektion von Lebermetastasen (Sensitivität 75 – 83 %, Spezifität 95 – 98 % [467], [470]). Die MDCT ist auch am besten geeignet für die Zuordnung der Metastasen zu den

Lebervenen, den Hilusstrukturen sowie der Vena cava, die zur Beurteilung der Resektabilität von Lebermetastasen erforderlich ist.

Bei unklaren oder sehr kleinen, nicht näher einzuordnenden Leberbefunden in der CT sollte zur weiteren Abklärung eine kontrastverstärkte Sonographie (Sensitivität 83 – 86 %, Spezifität 94 – 98 %) oder eine MRT der Leber (Sensitivität 90 – 93 % und Spezifität 87 – 88 %) erfolgen [\[471\]](#), [\[472\]](#).

[\[473\]](#), [\[474\]](#), [\[475\]](#), [\[476\]](#)

7.4.2.2 Stellenwert des präoperativen lokalen Stagings durch CT, (MRT) beim Kolonkarzinom bzgl. lokaler Ausbreitung Hintergrund

Eine neoadjuvante Therapie beim nicht ausgedehnt metastasierten Kolonkarzinom wird derzeit nur in Ausnahmefällen (z. B. distales Sigmakarzinom mit sehr ausgedehnter regionärer lymphogener Metastasierung oder Tiefeninfiltration bis an die absehbaren Resektionsränder heranreichend) in Erwägung gezogen. Allerdings wird zunehmend diskutiert, durch eine entsprechende präoperative Bildgebung den Therapiealgorithmus von Patienten zu optimieren, z. B. Selektion für eine laparoskopische Resektion oder Zuweisung von Patienten mit absehbarer multiviszeraler Resektion an erfahrene Zentren.

Die Aussagekraft der präoperativen Ultraschalluntersuchung des Abdomens ist diesbezüglich unzureichend. Erhebungen zur Genauigkeit des Kernspintomogrammes zum lokalen Staging des Kolonkarzinoms liegen nicht vor. Das moderne Mehrschicht-CT (MSCT) erreicht eine hohe Sensitivität (86 %) und Spezifität (78 %) bzgl. der lokalen Tumorausdehnung, aber eine deutlich geringere Sensitivität (70 %) bei gleicher Spezifität (78 %) bzgl. der Detektion lokaler Lymphknotenmetastasen [\[477\]](#).

7.4.2.3 Stellenwert der 18F-FDG PET-CT

7.4.2.3.1 Bei der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms

7.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 2b	Die PET/PET-CT hat keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms.	
	[478] , [479] , [480] , [481] , [482] , [483] , [484] , [485] , [486] , [487] , [488] , [489] , [490] , [491] , [492] , [493]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der Literatursuche wurden 15 prospektive und 5 retrospektive Kohortenstudien und Fallserien identifiziert. In 13 Studien waren Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen eingeschlossen, in 7 Studien nur Rektumkarzinompatienten. In 14 Studien wurden alle Patienten eingeschlossen, in 2 retrospektiven Studien nur Pat. mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen, in einer Studie nur Patienten mit CEA-Erhöhung

oder unklarer CT-Bildgebung. In den eingeschlossenen Studien wurde in 10 Fällen eine PET, in 6 Fällen eine PET-CT, in 4 Fällen eine PET-CT mit CT-Kolonographie durchgeführt. Verglichen wurde die PET mit CT +/- anderen Modalitäten in 14 Studien, mit einem MRT in 3 Studien; in 4 Studien wurde kein Vergleich vorgenommen. Referenz war in 18 Fällen die Histologie und der klinische Verlauf, in zwei Fällen das klinische Staging anhand der vorgenommenen Untersuchungen.

Die Sensitivität der PET für Fernmetastasen war hoch (75 – 100 %) und in einigen Fällen den Vergleichsmethoden überlegen [494], [495], [496], in anderen Fällen nicht überlegen [497], [498], [499], [500]. Unklar ist die Qualität der Vergleichsmethoden. In Studien mit Multidetector-Spiral-CT erscheint kein wesentlicher Unterschied nachweisbar [497], [498].

Die Sensitivität für Lymphknotenmetastasen war vorwiegend niedrig (29 – 85 %), bei 2 retrospektiven Rektumkarzinomstudien 44 und 85 % und nicht besser als Vergleichsstudien (CT bzw. MRT) [494], [499], [501], [495], [502], [503], [500], [497], [498].

In den Studien führte der Einsatz der PET bzw. PET-CT in 2 – 27 % zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens [495], [500], [504], [505], [506], [507], [508], [509], [510], [497], [498], [496].

Durch die Quantifizierung des Tumolvolumens mittels Bestimmung des metabolischen Tumolvolumens (MTV) gelingt es jedoch prognostische Aussagen einschließlich des Nodalbefalls abzuleiten [511].

Kolorektale Karzinome exprimieren in der Regel Fibroblasten-Aktivierungsproteins (FAP), und die PET-Bildgebung mit FAP-Inhibitor (FAPI)-Liganden ist eine sensitive PET-Methode mit hervorragendem Kontrast [512]. In einer kleinen, prospektiven Studie mit 20 Patienten mit Rektumkarzinom (Mismatch-Repair-fähige oder Mikrosatelliten-stabile Tumoren) wurden Veränderungen des SUVpeak von [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/MRI als vielversprechend für die Vorhersage der pCR nach neoadjuvanter Therapie im Vergleich zu [18F]FDG PET-Parametern beschrieben [513].

Insgesamt zeigen die Daten keinen eindeutigen zusätzlichen Nutzen für die PET in der primären Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.

7.4.2.3.2 Vor Resektion kolorektaler Lebermetastasen

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine FDG-PET-CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2b	[514] , [515]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Frage des Nutzens einer PET/PET-CT bei der Rezidivdiagnostik und dem Rezidivstaging bei Patienten mit kolorektalem Karzinom war im August 2011 vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) ein Vorbericht vorgelegt worden [\[516\]](#). Neben der Bewertung des Patienten-relevanten Nutzens sollte eine systematische Bewertung der prognostischen und diagnostischen Güte der PET/PET-CT durchgeführt werden. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis August 2009. Aktuellere Publikationen wurden im Text erwähnt. Den hier getroffenen Leitlinienempfehlungen liegen die Evidenzbewertungen des IQWiG Berichts zugrunde. Der Empfehlungsgrad wurde unter zusätzlicher Einbeziehung der klinischen Bewertung des Verfahrens erarbeitet. Ferner wurden in einer neueren Literaturrecherche von August 2009 – Dezember 2011 eine RCT [\[517\]](#), zwei systematische Reviews [\[518\]](#), [\[470\]](#), eine prospektive Fallkontrollstudie [\[519\]](#) und eine retrospektive Fallserie [\[520\]](#) identifiziert, die in die Bewertung ebenfalls mit eingegangen sind (Einzelheiten siehe Evidenzbericht).

Zur Frage des Patienten-relevanten Nutzens der PET/PET-CT ist bislang eine RCT als Vollpublikation und 1 RCT in Abstractform publiziert. Bei Patienten vor Resektion von Lebermetastasen eines KKR hat eine ergänzende PET/PET-CT keinen Einfluss auf das krankheitsfreie oder Gesamtüberleben des Patienten. Ob die ergänzende PET-CT Untersuchung überflüssige Laparotomien als klinisch relevanten Endpunkt vermeiden kann, ist nicht vollständig geklärt. Die hier konsentierende Empfehlung stützt sich vor allem auf die voll publizierte Studie von Ruers [\[521\]](#), die jedoch methodische Schwächen aufweist. In dieser Studie wurden 150 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die zur Resektion vorgesehen waren, in zwei Arme randomisiert, CT oder CT plus 18F-FDG PET. Das primäre Studienziel wurde in der Publikation angegeben als die Rate an überflüssigen Laparotomien, die durch die PET-Untersuchung eingespart werden kann. Dieser Endpunkt ist für den Patienten relevant. Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied im Überleben im PET-Arm, jedoch eine signifikante Verringerung der Zahl „überflüssiger Laparotomien“ im PET-Arm. So war im Kontrollarm die Rate an überflüssigen Laparotomien 45 %, im PET-Arm 28 Dies entsprach einer Risikoreduktion von 38 % mit sehr großem Konfidenzintervall (95% CI, 4-60%, p=0.042). Die Autoren schlussfolgern, dass man mit einer zusätzlichen PET vor Lebermetastasenresektion einem von sechs Patienten die Laparotomie ersparen könnte. Die sekundären Endpunkte DFS und OS waren wie folgt: DFS: 35,5 % vs. 29,8 % (p-Wert = 0,194); OS: 61,3 % vs. 65,8 % (p-Wert = 0,378). Die Studie wurde von der Konsensuskonferenz im

Evidenzlevel herabgestuft (siehe auch IQWiG-Bericht, Herabstufung von Ib auf II), da der bei der Studienplanung genannte primäre Studienendpunkt, von dem in der Publikation angegebenen abwich (ursprünglicher Endpunkt: Rate der Patienten, die nach 9 Monaten krankheitsfrei sind).

Eine weitere multizentrische randomisierte Studie untersuchte ebenfalls diese Fragestellung [517]. Endpunkt dieser Studie war die Änderung im Patientenmanagement nach PET-Diagnostik (nicht durchgeführte OP wegen zusätzlicher Befunde oder Ausweitung der OP im Vergleich zur Intention ohne/vor der PET-Diagnostik) in einem 2:1 randomisierten Design bei Patienten mit KRK, die für eine Leberresektion bei Lebermetastasen geeignet erschienen. Es wurden 404 Patienten randomisiert (263 Patienten im PET/CT-Arm, 133 Patienten im Kontrollarm). Änderung des Therapiemanagements traten in 8,7 % auf, mit 2,7 % bei denen eine nicht kurative Operation durch die PET/CT Diagnostik vermieden wurde. Man fand keinen Unterschied hinsichtlich krankheitsfreien und Gesamtüberleben zwischen beiden Armen. Der Endpunkt wurde somit nicht erreicht. Allerdings hatten ca. 70 % der Patienten vor der PET-Diagnostik eine Chemotherapie erhalten, was die Sensitivität der Untersuchungstechnik deutlich reduziert.

Eine Reihe von Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich die Sensitivität einer PET deutlich reduziert, falls es innerhalb von 4 Wochen nach einer Chemotherapie durchgeführt wird (Evidenzlevel IIa-III). Daher wird eine PET in diesem Zeitraum nicht empfohlen, da zu viele falsch negative Fälle auftreten. Diese Fragestellung hat der IQWiG Bericht nicht bewertet. Eine größere Fall-Kontroll-Studie, die die Sensitivität einer PET nach Chemotherapie nicht-randomisiert prüfte, wurde 2010 publiziert [519]. Die Studie fand einen negativ prädiktiven Wert von nur 13,3 % und einen positiven prädiktiven Wert von 94 % mit einer Spezifität von 22,2 % bei einer Accuracy von 85 %, falls die PET innerhalb von vier Wochen nach Chemotherapieende durchgeführt wurde. Die Autoren schlussfolgern, dass eine diagnostische PET-Untersuchung kurz nach einer Chemotherapiegabe nicht sinnvoll sei. In einer retrospektiven Untersuchung aus Australien wurden PET-Ergebnisse von Patienten mit Lebermetastasen vor Leberresektion ausgewertet [522]. Auch diese Studie war klein und heterogen. 21 Patienten wurden präoperativ systemisch therapiert, 53 nicht. Korrekte Ergebnisse mittels PET wurden für 29 % nach Chemotherapie und 53 % in der Nicht-Chemotherapie-Gruppe erzielt. Unterschätzte Befunde ergaben sich zu 52 % in der Chemotherapie-Gruppe, nur zu 34 % in der Nicht-Chemotherapie-Gruppe. Diese Studie gibt ebenfalls Hinweise darauf, dass eine PET-Untersuchung kurz nach einer Chemotherapie nicht sinnvoll ist. Eine weitere prospektive [523] und eine retrospektive Untersuchung [520] kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

7.4.3 Tumormarker

7.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Der CEA-Wert soll prätherapeutisch mit Ausnahme von T1-Tumoren bestimmt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Grundsätzlich ist keiner der bisher im Serum mittels monoklonaler Antikörper immunchemisch bestimmbaren Tumormarker für Screening-Untersuchungen oder die Primärdiagnose des Kolonkarzinoms geeignet. Bei etwa 30 % aller kolorektalen Karzinome ist der Tumormarker CEA zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhöht. [Daten aus Klinischem Krebsregister der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg]. Insbesondere in der Tumornachsorge ist dieser Tumormarker ein zuverlässiger Hinweis auf ein Rezidiv. Zudem ist es im Falle von Lebermetastasen ein unabhängiger Prognosefaktor. Als weitere Tumormarker werden CA 19-9 und CA 125 diskutiert, wobei letzterer ein Marker ist, der ursprünglich in Zusammenhang mit Ovarialkarzinom und Peritonealkarzinose eingesetzt wird [524], [525], [526].

Neben CEA wurden in den letzten Jahren in mehreren retrospektiven Studien die Seruntumormarker CA19-9 und CA242 sowie mit dem Glykoprotein CA125 an 322 Stadium I-IV Patienten [527] bzw. an 735 Stadium I-III Patienten [528] untersucht. Die Höhe präoperativer Serumkonzentrationen war jeweils signifikant und invers mit der DSF- oder OS-Prognose assoziiert. Li et al. untersuchten retrospektiv an rund 1900 Kolonkarzinomfällen die Kombination der Marker CEA, CA19-9 und CA125 im Vergleich zur alleinigen CEA-Bestimmung für den klinischen Endpunkt des Gesamtüberlebens [529]. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum von bis zu 60 Monaten fast 14 tausend Serumuntersuchungen durchgeführt. Erwartungsgemäß ist die Markerkombination der alleinigen CEA-Messung überlegen und resultiert in einer geringfügig sensitiveren Reklassifizierung - am ehesten in der longitudinalen Betrachtung. Eine weitere retrospektive Multicenter-Studie an über 5000 Patienten mit Stadium II-III CRC (davon zeigt, dass ein präoperativ erhöhtes CA19-9 unabhängig von der CEA-Konzentration stadieanabhängig einen prognostischen Parameter darstellt [530].

Während der klinische Wert prä- sowie postoperativ erhöhter Tumormarker-Konzentrationen und/oder dynamischer Markeranstiege insbesondere bei CEA bekannt ist, gibt es weniger Untersuchungen zur spezifischen prognostischen Bedeutung bei Kombinationen von Tumormarkern innerhalb normaler Konzentrationsbereiche.

Beom et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie rund 2000 Patienten auf die Bedeutung unterschiedlicher CEA-Konzentrationen innerhalb des Normalbereichs hinsichtlich des Krankheitsfreien Intervalls (DFS) bzw. des Gesamtüberlebens (OS) über einen 5-Jahres-Beobachtungszeitraum [531]. Niedrig-normale CEA-Konzentrationen (< 2,1 ng/ml) waren gegenüber höheren Konzentrationen im Normalbereich (< 5 ng/ml) mit besseren Prognosen assoziiert (DFS: 85,2 vs. 78,7 % $p < 0,001$; OS: 92,1 % vs. 87,2 %, $p < 0,001$). In einer prospektiven Validationskohorte von 171 Patienten wurden ähnliche signifikante Ergebnisse erzielt ($p < 0,001$). Ähnlich bestimmten Ren et al. in einer monozentrischen, retrospektiven Studie präoperativ an 2145 CRC-

Fällen (Stadien I-III) die Kombination der Serumentumormarker CEA, CA19-9, CA125 und AFP über einen medianen Follow-Up von 65 Monaten (Range 2,6-144,6 Monate) [532]. Innerhalb der Normalbereiche wurden zunächst für alle Tumormarker optimierte Cut-Offs mit erniedrigten Entscheidungsgrenzen ermittelt (CEA: 2,9 ng/ml; CA19-9: 10,1 U/ml; CA125: 13,4 U/ml; AFP: 1,8 ng/ml). Überschreitungen dieser erniedrigten Entscheidungsgrenzen waren sowohl für CA125 (p=0,007) als auch CA19-9 (p=0,002) mit signifikant reduziertem 5- und 10-Jahres Überleben assoziiert. Multivariate Analyse erlaubte eine gering-gradig verbesserte prognostische Klassifikation, wenn niedrig normale CA125- und CA19-9-Konzentrationen einbezogen wurden (Modell I) gegenüber einer Nicht-Berücksichtigung dieser Marker (Modell II). Die AUC beider Modelle waren mit 0,776 gegenüber 0,742 jedoch sehr ähnlich. Normale präoperative Konzentrationen für CEA und AFP zeigten keine Assoziation mit Änderungen in der Prognose. Die Datenlage reicht nicht aus, präoperativ normale CA125 und CA19-9 für klinische Entscheidungen zu nutzen.

Der Nachweis zirkulierender Nukleinsäuren aus dem Tumor stellt inzwischen eine neue Möglichkeit für die Diagnostik der Resterkrankung sowie den frühen Nachweis der Entwicklung von Therapieresistenzen dar (siehe Kapitel 8).

7.4.4

Spezielle Diagnostik beim Rektumkarzinom
Hintergrund

Eine genaue Bestimmung des Abstandes des distalen Tumorrandes von der Linea dentata ist prätherapeutisch unabdingbar und vorzugsweise mittels starrer Rektoskopie durchzuführen. Ist diese nicht verfügbar, kann alternativ und bei entsprechender Expertise eine Höhenlokalisation am MRT oder mittels flexibler Endoskopie durchgeführt werden [533], [534].

7.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Folgende Charakteristika sollen im MRT-Befund enthalten sein: 1. TumorgroÙe/Infiltration (cT-Kategorie) 2. lokalen Lymphknoten (cN-Kategorie) 3. Mesorektale Faszie (MRF) involviert? 4. lateral pelvine Lymphknoten auffällig? 5. Infiltration extramuraler GefäÙe (EMVI)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Beim Rektumkarzinom kommt dem lokalen Staging eine entscheidende Bedeutung bei der weiteren Therapieplanung zu. Während bei einem low-risk T1-Karzinom eine lokale Abtragung ausreichend ist, ist bei high-risk T1 sowie T2-Karzinomen eine Resektion nach onkologischen Kriterien erforderlich. Bei Nachweis einer Tumordinfiltration in das Mesorektum (T3) wird in Deutschland eine neoadjuvante Therapie, bei Nachweis einer Infiltration in Nachbarorgane (T4) in Form einer neoadjuvanten Radiochemotherapie empfohlen. Bei T3-Karzinomen liegen Daten vor, die zeigen, dass dem

Ausmaß der Beteiligung des Mesorektums insbesondere der Abstand von der mesorektalen Faszie eine wichtige prognostische Bedeutung zukommt [535]. Diese Ebene stellt bei der TME die zirkumferentielle Resektionsgrenze (CRM) dar. Ist die mesorektale Faszie infiltriert bzw. reicht der Tumor bis 1 mm an die Faszie heran (CRM+) ist das Lokalrezidivrisiko deutlich erhöht [536]. Ein weiterer Prognosefaktor sind befallene Lymphknoten [535].

Von prognostischer Bedeutung ist zudem die Tumordinfiltration in extramurale Gefäße [537], [538]. Der radiologische Befund sollte deshalb sowohl eine Aussage zur Infiltration der mesorektalen Faszie als auch zur Infiltration der extramuralen Gefäße enthalten.

Bei der Literatursuche zur Wertigkeit verschiedener Verfahren im lokalen Staging von Rektumkarzinomen musste eine Reihe von Studien ausgeschlossen werden, da das Studienkollektiv auch Patienten nach erfolgter Radio- bzw. Radiochemotherapie enthielt. Für weitere Einzelheiten sei auf den Evidenzbericht verwiesen.

Die Genauigkeit der einzelnen diagnostischen Verfahren hängt von den technischen Voraussetzungen der Geräte (z. B. Multidetector Spiral-CT vs. 1-Schicht CT) und der lokalen Expertise ab. Bei höhergradigen Stenosen oder Tumoren im proximalen Rektum ist eine Endosonographie häufig technisch nicht durchführbar.

In einer Meta-Analyse, in der die Daten zur Endosonographie, zum MRT und zum CT bis 2002 analysiert wurden, wies die Endosonographie die höchste Genauigkeit bei T1-Karzinomen auf [539]. Die hohe Sensitivität und Spezifität der Endosonographie konnte in einer neueren Meta-Analyse bestätigt werden. Das MRT mit endorektaler Spule stellt eine mögliche Alternative zum EUS dar, ist aber mit höheren Kosten verbunden und wird von den Patienten als unangenehm empfunden und ist an sehr wenigen Standorten etabliert. Das CT ist für die Festlegung von T1-Karzinomen nicht geeignet.

Bei der Differenzierung von T2- und T3-Karzinomen wies die Endosonographie wiederum eine höhere Sensitivität im Vergleich zu MRT und CT auf, bei vergleichbarer Spezifität [539]. Bei T4-Karzinomen gab es in der Meta-Analyse keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Untersuchungsmodalitäten. In einzelnen neueren Kohorten wurden für das MRT und vereinzelt das Spiral-CT für Tumoren mit Infiltration des Mesorektums (> T2) höhere Sensitivitäten gezeigt [540], [541], [542], [543], [544], wobei im unteren Drittel die Genauigkeit für das CT deutlich geringer war als in den oberen zwei Dritteln [545]. Für Fragestellungen, die eine Darstellung der mesorektalen Faszie und die Beziehung des Tumors zu ihr erfordern, weist das MRT aktuell die höchste Sensitivität auf [546]. Das Spiral-CT stellt eine mögliche Alternative dar [540], in der Endosonographie lässt sich die Faszie nicht darstellen.

Bei der Beurteilung der Lymphknoten sind Sensitivität (55 – 73 %) und Spezifität (74 – 78 %) aller Verfahren derzeit unbefriedigend [539], [547]. Dies ist u.a. dadurch bedingt, dass einerseits eine reaktive Lymphknotenvergrößerung auftritt, andererseits auch Lymphknoten von 5 mm und kleiner Metastasen enthalten können. Aus diesem Grund sollte die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie sehr zurückhaltend gestellt werden, wenn sie allein auf der Beschreibung suspekter Lymphknoten in der prätherapeutischen Bildgebung basiert.

Ferner ist zu bedenken, dass die Genauigkeit der einzelnen Verfahren wesentlich von der lokalen Expertise abhängt, was insbesondere auch für die Kernspintomographie gilt.

Unter Berücksichtigung insbesondere der Möglichkeit der Darstellung der mesorektalen Faszie wird von vielen Experten aktuell das MRT – mit Ausnahme von frühen Karzinomen – für das lokale Staging des Rektumkarzinoms bevorzugt.

Mit Ausnahme der Kurzzeitbestrahlung wird durch eine neoadjuvante Therapie die Genauigkeit der einzelnen diagnostischen Verfahren eingeschränkt (siehe Evidenzbericht).

7.5 Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

7.5.1 Intraoperatives Staging

7.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine intraoperative Inspektion der Leber sollte, eventuell ergänzt durch eine intraoperative Sonographie, erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund (neu)

Aufgrund der zwischenzeitlichen Qualität von Kernspintomographie und Computertomographie werden bei einer Laparotomie in der Regel nur zusätzliche subseröse Lebermetastasen (< 2 mm) durch die intraoperative Inspektion und Palpation entdeckt.

Allerdings liegt die Sensitivität und der positiv prädiktive Wert der intraoperativen Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittel sehr hoch (in einer einzigen Serie mit 24 Patienten bei je 100 %) [\[548\]](#).

7.5.1.1 Intraoperative pathologische Diagnostik

Allgemein ist die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung nur bei sich unmittelbar ergebenden Konsequenzen zu stellen. Häufigste Indikation ist die Verifikation von Strukturen mit Verdacht auf Fernmetastasen, z. B. am Peritoneum, in der Leber oder in nicht regionären (z. B. paraaortalen) Lymphknoten.

Bei chirurgischen lokalen Exzisionen (Vollwandexzisionen) stellt sich die sehr wichtige Frage, ob ein zuvor bioptisch gesichertes Karzinom seitlich oder basal im Gesunden entfernt wurde.

Allerdings kann diese nicht mit hinreichender Sicherheit intraoperativ durch Schnellschnittuntersuchung geklärt werden.

Bei einem tiefsitzenden Rektumkarzinom kann nach zunächst vorgenommener tiefer anteriorer Resektion gelegentlich die Schnellschnittuntersuchung des aboralen Resektionsrandes für die Indikation zu einer Erweiterung zur Rektumexstirpation von Bedeutung sein.

Bei möglicher Segment- und tubulärer Resektion wegen großer, polypöser, insbesondere villöser Tumoren des Kolons, bei denen prätherapeutisch eine Karzinomdiagnose nicht gesichert werden konnte, ist eine Dignitätsbeurteilung im Schnellschnitt aus untersuchungstechnischen Gründen (Untersuchung multipler Gewebsblöcke!) häufig nicht möglich. Daher empfiehlt sich in diesen Situationen in der Regel die radikale Tumoroperation.

Bei Adhärenz eines Tumors an Nachbarorganen ist makroskopisch nicht sicher zu klären, ob es sich um eine Infiltration des Karzinoms in das Nachbarorgan oder nur um eine peritumoröse Entzündungsreaktion handelt. In solchen Fällen sollten Biopsien und Schnellschnittuntersuchungen strikt vermieden werden, da hierbei stets die Gefahr einer örtlichen Tumorzell dissemination besteht, was mit einer signifikanten Verringerung der Überlebenschancen einhergeht [549]. Dies begründet die En bloc-Resektion in allen Fällen von Tumoradhärenzen zu benachbarten Organen oder sonstigen Strukturen (siehe [Kapitel 7.7.2](#)).

7.5.2 Radikalchirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

7.5.2.1 Ausmaß der Lymphknotendisektion

Im Falle einer lymphogenen Metastasierung des Kolonkarzinoms erfolgt diese nach regelhaftem Metastasierungsmuster, nämlich zunächst longitudinal, zu beiden Seiten des Tumors in die parakolischen Lymphknoten, im Weiteren zu den intermediären Lymphknoten entlang der radiären Arterien bis hin zu den zentralen Lymphknoten am Stamm der versorgenden Arterien. Hierbei erfolgt die parakolische Metastasierung nie über eine längere Distanz von mehr als 10 cm [550], [551], [552].

Aus der Durchtrennung der zentralen Arterien ergibt sich das Ausmaß der Darmresektion, wobei im Falle rechtsseitiger Karzinome Lymphknotenmetastasen am terminalen Ileum nur sehr selten und dann nur bei sehr weit fortgeschrittenen Karzinomen vorkommen [553]. Deshalb ist eine Resektion des terminalen Ileums von max. 10 cm bei der Hemikolektomie rechts ausreichend.

Onkologische Grundsätze

Bei der Kolonkarzinomchirurgie korreliert die Lymphknotenausbeute auch im Falle nodal negativer Karzinome (UICC II) mit der Prognose [195], [196].

Vorgehen bei Karzinomen des Coecums und des Colon ascendens

Karzinome in diesem Bereich metastasieren nach zentral über die Arteria ileocolica und die Arteria colica dextra. Entsprechend müssen beide Gefäße zentral durchtrennt werden. Allerdings liegt eine echte Arteria colica dextra mit Abgang aus der Arteria mesenterica superior nur in weniger als 15 % aller Fälle vor [420]. Demnach werden bei nicht angelegtem Gefäß nach rechts ziehende Äste aus dem Hauptstamm der Arteria colica media zentral durchtrennt. Anteile des Omentum majus müssen nur bei direktem Tumorkontakt mitreseziert werden.

Vorgehen bei Karzinomen der rechten Flexur und des rechten Colon transversum

Bei der erweiterten Hemikolektomie rechts werden die Arteria ileocolica, die Arteria colica dextra (soweit vorhanden) und die Arteria colica media zentral ligiert. Entsprechend ergibt sich eine distale Resektionsgrenze im Bereich des linken Colon transversum. Da in dieser Tumorlokalisation auch eine lymphogene Metastasierung über das

große Netz Richtung Magenantrum und weiter zum Pankreaskopf hin [551] stattfindet, werden neben der Skelletierung der großen Magenkurvatur und Resektion der Gastroepiploica-dextra-Arkade und damit der rechtsseitigen Omentumanteile auch die Lymphknoten über dem Pankreaskopf disseziert.

Vorgehen bei Karzinomen des mittleren Colon transversum

Diese Tumore metastasieren einerseits über die Arteria colica media nach zentral Richtung A. mesenterica superior, andererseits über die Arteria colica sinistra Richtung Arteria mesenterica inferior. Eine Transversumresektion schließt beide Colonflexuren mit ein, bei Metastasierung über das Omentum majus Richtung große Magenkurvatur muss korrespondierend zur Tumorlokalisierung auch eine Omentumresektion unter Beachtung des Arkadenprinzips (Einbeziehung der Omentumarterie innerhalb einer Arkade zu beiden Seiten des Karzinoms von 10 cm) sowie eine Skelettierung der großen Magenkurvatur mit Entfernung dieser Lymphknoten durchgeführt werden.

Vorgehen bei Karzinomen des distalen Colon transversum und der linken Colonflexur

Die Metastasierung verläuft hier nach rechts über die Arteria colica media, nach links über die Arteria colica sinistra. Somit wird die Arteria colica media zentral, die Arteria colica sinistra am Abgang aus der Arteria mesenterica inferior abgesetzt. Ein Vorteil einer höheren Radikalität durch zentrale Absetzung der Arteria mesenterica inferior ist nicht belegt. Eine Kontinuitätswiederherstellung kann als Ascendo-Sigmoideostomie erfolgen. Wegen der Metastasierung über das große Netz Richtung große Magenkurvatur müssen entsprechend die linksseitigen Omentumanteile unter Dissektion der Arkade an der großen Magenkurvatur mit entfernt werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren in diesem Bereich können auch Lymphknoten am linken Pankreasunterrand befallen sein, sodass auch diese vom Isthmus bis zum Pankreasschwanz disseziert werden.

Vorgehen bei Karzinomen des Colon descendens

Bei einer Metastasierung über die Arteria colica sinistra und den Arteriae sigmoideae nach zentral ist hier eine Hemikolektomie links mit zentraler Durchtrennung der Arteria mesenterica inferior erforderlich. Die distale Resektionsgrenze liegt dabei im oberen Rektumdrittel, die proximale im Flexurbereich links. Entsprechend müssen eventuell adhärenzte Omentumanteile mit reseziert werden.

Vorgehen bei Karzinomen des Sigmas

Diese Tumoren metastasieren über die Arteriae sigmoideae zum Stamm der Arteria mesenterica inferior. Die proximale Colondurchtrennung liegt dabei im Colon descendens mit zentraler Durchtrennung der Arteria mesenterica inferior; bei der distalen Darmdurchtrennung greifen auch die Richtlinien für das Rektumkarzinom im oberen Rektumdrittel, wobei hier mindestens ein Sicherheitsabstand nach distal von 5 cm zum Tumorunterrand eingehalten werden muss mit Durchtrennung des Mesorektems ohne „Coning“ (Ausdünnung proximalwärts).

Hintergrund: Bei 2 - 4 % der Patienten liegen Lymphknotenmetastasen abgangsnah am Stamm der Arteria mesenterica inferior vor [554], [555]

7.5.2.2 Komplette Mesokolische Exzision (CME)

7.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms sollte die komplette mesokolische Exzision beinhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Analog zum Mesorektum existiert in gleicher Weise ein Mesokolon, welches als beidseitige Hülle die Lymphknoten an den versorgenden Arterien umfasst.

Die komplette mesokolische Exzision beinhaltet im Gegensatz zur konventionellen Kolonresektion, welche mit einer zentralen Ligatur der Tumor versorgenden Gefäße (CVL) verbunden ist, auch eine trunkuläre Lymphadenektomie in Verbindung mit einer Kolonpräparation entlang embryonaler mesokolischer Hüllschichten, sowie im Falle der Hemikolektomie rechts die Präparation entlang der Vena mesenterica superior (SMV). Dies erlaubt eine maximale lokale Radikalität und liefert eine höhere Lymphknotenausbeute des Präparates als die konventionelle Technik.

Die Bedeutung der erhöhten Lymphknotenausbeute wird in diesem Zusammenhang allerdings kontrovers diskutiert [556], [557].

Die bisher vorliegenden Daten (Metaanalysen prospektiv erhobener Studien) zeigen eine bessere Überlebensraten sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitintervall und außerdem eine geringere Lokalrezidivrate [558], [559], [560]. Es ist allerdings auch offensichtlich, dass die Datenquellen insgesamt kein homogenes Bild abgeben [561].

Die langfristigen Ergebnisse randomisierter Studien (RELARC, COLD) stehen noch aus [562], [563].

Die CME scheint in manchen Studien mit einer höheren Rate an Gefäßverletzungen verbunden. Die Gesamtkomplikationsrate ist dabei jedoch nicht unterschiedlich, die Anastomoseninsuffizienzrate in beiden Techniken vergleichbar. Die Auswertung funktioneller Ergebnisse assoziiert mit der CME in den ersten 14 Monaten eine höhere Stuhlfrequenz, die Lebensqualität im Ganzen ist nicht beeinträchtigt. Im Langzeitverlauf bestehen hier keine Unterschiede. Allerdings werden funktionelle Ergebnisse nur in wenigen Studien erfasst [559].

7.5.2.3 Lokalablativ intraoperative Verfahren bei Lebermetastasen (siehe Kapitel oligometastasierte Erkrankungen)

7.5.2.3.1 Lokalablativ Verfahren

7.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Lokal ablativ Verfahren können sowohl bei resektablen und primär nicht resektablen Lebermetastasen eingesetzt werden. Der Einsatz dieser Verfahren sollte in einem multidisziplinären Tumorboard unter Einbeziehung erfahrener Chirurgen diskutiert werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Die derzeitige Evidenzlage zur Sicherheit und Effektivität der Radiofrequenzablation bei kolorektalen Lebermetastasen ist angemessen, um die Verwendung dieser Methode bei Patienten zu befürworten, bei denen entweder nicht resektable Lebermetastasen vorliegen, deren Zustand eine Resektion nicht zulässt, oder bei denen zuvor eine Leberresektion durchgeführt worden ist. [\[564\]](#).

Thermoablativ Verfahren können auch primär in Kombination mit der chirurgischen Resektion durchgeführt werden.

Neuere Arbeiten legen die Vermutung nahe, dass bei solitären Lebermetastasen < 3 cm mittels thermoablativ Verfahren ähnlich gute Ergebnisse wie durch die Resektion erzielt werden können [\[565\]](#), [\[566\]](#). Die bisherige Datenlage hierzu ist aber widersprüchlich und es fehlen weiterhin vergleichende kontrollierte-randomisierte Studien.

Eine Mikrowellenablation (MWA) kann alternativ zur Radiofrequenzablation (RFA) mit der gleichen Effektivität eingesetzt werden [\[567\]](#).

7.5.2.3.2 Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)

Siehe [Empfehlung 10.24](#) im [Kapitel 10.5](#).

7.5.3 Radikalchirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert in der Regel neben der Resektion des Primärtumors im Gesunden die partielle oder totale Entfernung des Mesorektems und damit des regionären Lymphabflussgebiets (sog. radikale Resektion nach internationalem Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom [\[568\]](#), [\[569\]](#). Nur in streng selektionierten Fällen ist eine kurative Resektion durch lokale Maßnahmen möglich. Folgende Operationsverfahren sind bei Einhaltung der Kriterien der onkologischen Chirurgie als gleichwertig anzusehen, wobei die Indikationsstellung von der Tumorlokalisation, insbesondere der Beziehung zur Linea dentata und dem Levatorschenkel, der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion abhängig ist:

- die (tiefe) anteriore Rektumresektion,
- die abdomino-perineale Rektumexstirpation,

- die intersphinktere Rektumresektion (auch als abdomino-peranale Rektumresektion bezeichnet). Diese Operation setzt besondere Erfahrungen voraus.

Nach Möglichkeit sind kontinenzerhaltende Verfahren unter Abwägung der zu erwartenden späteren Lebensqualität zu bevorzugen. Über das Risiko der möglichen Entwicklung eines LARS ist vor einer schließmuskelerhaltenden Operation aufzuklären. Bei schlechter Sphinkterfunktion sollte an Stelle einer tiefen Resektion die Anlage einer permanenten Kolostomie bevorzugt werden, die je nach Sicherheitsabstand vom Beckenboden als Rektum-exstirpation oder Beckenboden-erhaltend ausgeführt wird. Über das Risiko der möglichen Entwicklung eines LARS ist vor einer schließmuskelerhaltenden Operation aufzuklären.

Allgemeine Onkologische Grundsätze

- Die komplette Entfernung des Mesorektums beim Karzinom des mittleren und unteren Rektumdrittels und die partielle Mesorektumexzision beim Karzinom des oberen Rektumdrittels durch scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis (totale mesorektale Exzision – TME) [570], [571].
- Die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstands (siehe unten). In der Regel die En-Bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen (multiviszerales Resektion) zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzell-dissemination [572].
- Die Schonung der autonomen Beckennerven (Nn. hypogastrici, Plexus hypogastrici inferiores et superior) [573], [574].

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die systematische Dissektion der lateralen Lymphknoten entlang der Art iliaca interna und ihrer Äste soll ohne begründeten Metastasenverdacht nicht durchgeführt werden. Sie erhöht die perioperative Morbidität, ohne dass onkologische Vorteile belegt sind.	
Level of Evidence 1b	[575], [576], [577], [578], [579]	
	Starker Konsens	

7.5.3.1 Vorgehen bei Tumoren des oberen Rektumdrittels

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels erfolgt die Durchtrennung des Rektums mit partieller Mesorektumexzision 5 cm distal des makroskopischen Tumorrands, gemessen in vivo. Das Mesorektum sollte horizontal ohne proximalwärtige Ausdünnung durchtrennt werden (kein Coning).	
Level of Evidence 3b	[580] , [581] , [582] , [583] , [584] , [585]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die radikale chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms beinhaltet die Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mit Absetzung der A. mesenterica inferior zumindest distal des Abgangs der A. colica sinistra. Die abgangsnahе Unterbindung der A. mesenterica inferior hat keine prognostische Bedeutung, sie wird aber häufig aus operationstechnischen Gründen zur ausreichenden Mobilisation des linken Hemikolons zur Rekonstruktion durchgeführt [\[586\]](#). Allerdings zeigen anatomische Studien, dass in vielen Fällen auch ohne zentrale Absetzung eine tiefe Anastomose möglich ist [\[587\]](#). Der Wert einer Dissektion der Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica inferior proximal des Abgangs der A. colica sinistra ist nicht gesichert (Evidenzstärke 2b) [\[588\]](#), [\[589\]](#), [\[590\]](#), [\[591\]](#).

Bei Tumorsitz im oberen Rektumdrittel soll nach distal ein Resektionsabstand von 5 cm eingehalten werden. Dies [\[592\]](#), [\[593\]](#) ist dadurch begründet, dass bei T3- und T4-Tumoren in seltenen Fällen Satellitenknoten oder Lymphknotenmetastasen in bis zu 4 cm distal des makroskopischen Tumorrands, gemessen am histologischen Schnitt nach Fixation des nicht ausgespannten Präparats, vorkommen können.

7.5.3.2 Vorgehen bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels soll die totale Mesorektumexzision (TME) als operatives Vorgehen der Wahl durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	[594] , [595] , [596]	
	Starker Konsens	

7.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei der TME soll eine sichere Entfernung im Gesunden angestrebt werden mit Sicherheitsabständen von • > 1 – 2 mm zirkumferenziell • > 10 – 20 mm distal, wobei nach neoadjuvanter Therapie sphinkternah auch > 5 mm akzeptabel sind, soweit die Tumorfreiheit durch intraoperativen Schnellschnitt verifiziert wird.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die TME erfordert grundsätzlich die Dissektion bis zum Beckenboden unter Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nn. hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores.

Bei Karzinomen des unteren Drittels kann als Alternative zu der ansonsten erforderlichen Rektumexstirpation die intersphinktere Rektumresektion (auch als abdominoperianale Rektumresektion bezeichnet) durchgeführt werden, wenn – unter Wahrung der oben genannten Sicherheitsabstände – die puborektale Schlinge nicht infiltriert ist. Diese Operation setzt besondere Erfahrung voraus.

7.5.3.3 Rekonstruktion nach totaler mesorektaler Exzision

Nach totaler mesorektaler Resektion mit nachfolgender sphinkternaher Anastomose ist potenziell mit u.U. erheblichen funktionellen Störungen zu rechnen. Diese sind abhängig von der Wahl des Rekonstruktionsverfahrens. Als Möglichkeiten stehen zur Verfügung:

- gerade kolo-anale Anastomose
- der Kolon-J-Pouch
- die transverse Koplastie
- die Seit-zu-End-Anastomose

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei der Rekonstruktion nach tiefer anteriorer Resektion soll wegen besserer funktioneller Ergebnisse eine Reservoirbildung (Colon-J-Pouch oder die Seit-zu-End-Anastomose) erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[597] , [598] , [599] , [600]	
	Konsens	

Hintergrund

Bereits im Jahr 2015 wurde eine Metaanalyse zum Vergleich der 4 Rekonstruktionsmöglichkeiten (Kolon-J Pouch (CJP), Koloplastie-Pouch (TCP), gerade Anastomose (SCA) und die Seit-zu-End-Anastomose (SEA)) nach tiefer anteriorer Rektumresektion publiziert. In diese Arbeit konnten 21 Studien mit 1636 Patienten eingeschlossen werden. Die Autoren fanden, dass alle Formen der Reservoirbildung (CJP, TCP und SEA) vergleichbare funktionelle Ergebnisse erzielten, die vor allem innerhalb des ersten postoperativen Jahres denen der geraden Anastomose überlegen waren. Unterschiede in der Rate an Anastomoseninsuffizienzen zwischen den 4 verschiedenen Techniken konnten nicht aufgezeigt werden [\[600\]](#). Bezüglich der funktionellen Ergebnisse zeigt weitere rezente Metaanalyse aus dem Jahr 2023 unter Einschluss von 29 randomisiert-kontrollierten Studien und 2631 Patienten, dass die Stuhlfrequenz 3, 6, 12 und 24 Monaten postoperativ für den Kolon-J Pouch (CJP) und den Koloplastie-Pouch (TCP) vergleichbar ist, und besser ist als die gerade Anastomose (SCA), die Seit-zu-End-Anastomose (SEA) aber die niedrigste Rate an Anastomoseninsuffizienz aufweist. Reoperationsrate, Strikturrate, Mortalität und Lebensqualität waren für alle 4 untersuchten Anastomosen (CJP, TCP, SEA und SCA) vergleichbar. Die Metaanalyse schlussfolgert daher, dass die SEA unter funktionellen Gesichtspunkten das zu bevorzugende Verfahren sei [\[597\]](#). Zu ähnlichen Ergebnissen, mit funktionellen Vorteilen für den CJP kommt auch eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2023. Unter Einschluss von 32 Studien mit 3072 Patienten fanden die Autoren eine funktionelle Überlegenheit (Stuhlfrequenz, Kontinenz) des CJP, vor allem aber im frühpostoperativen Zeitraum. Hingegen mussten Patienten mit SEA oder TCP dauerhaft mehr antidiarrhoische Medikamente einnehmen. Darüber hinaus hatte der TCP die höchsten Raten an Strikturen und Anastomoseninsuffizienzen [\[598\]](#). Für einen direkten Vergleich zwischen SCA und CJP standen in einer weiteren Metaanalyse aus dem Jahr 2022 27 Studien mit 3293 Patienten zur Verfügung. Hierbei zeigte sich, dass die SCA dem CJP hinsichtlich Anastomoseninsuffizienz und Reoperationsrate signifikant unterlegen ist. Die Stuhlfrequenz und die Notwendigkeit von antidiarrhoischer Medikation zum Zeitpunkt 6 und 12 Monate war darüber hinaus niedriger bei den Patienten mit CJP. Aufgrund des besseren Risiko-Nutzen-Profiles wurde auch von dieser Metaanalyse der Verzicht auf eine gerade Anastomose propagiert [\[599\]](#).

7.5.3.4 Entscheidung zum Sphinkter-Erhalt

7.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Durch eine neoadjuvante Therapie kann eine primär nicht für möglich gehaltene sphinktererhaltende Rektumresektion erreicht werden. Eine Reevaluation sollte deshalb frühestens 6 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie stattfinden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Reduktion der Tumormasse vor allem bei tiefsitzenden Tumoren ist mit entscheidend für den Erhalt des Sphinkterapparates. Hier zeichnet sich ein Vorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie ab, deren Effekte aber oft verzögert erst nach mehreren Wochen fassbar werden. Dies bedeutet, dass die Entscheidung für das zu wählende Operationsverfahren erst zum Zeitpunkt der Operation nach der erfolgten neoadjuvanten Radiochemotherapie getroffen werden darf [601]. Bildgebende Verfahren sind in der Beurteilung der Response wenig hilfreich [602].

Zu beachten ist, dass nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines LARS besteht.

7.5.3.5 Vorgehen bei komplettem Response nach neoadjuvanter Therapie

7.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	In Fällen, in denen nach neoadjuvanter Therapie klinisch, endoskopisch und durch MRT mit Diffusionswichtung kein Tumor mehr nachweisbar ist, kann auf eine Resektion verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Datengrundlage zur „Watch and wait“ Strategie insbesondere in Bezug auf Therapiestrategien mit dem Ziel des Erreichens einer klinischen Komplettremission und der Nachsorgestrategie wird in [Kapitel 9](#) berichtet.

Zur Definition der klinischen Komplettremission erfolgte in den meisten Studien eine Beurteilung anhand von digital-rektaler Untersuchung, Kernspintomographie und Rektoskopie [603], [604]. Ein internationaler Expertenkonsensus empfiehlt als Definition für die klinische Komplettremission folgende Kriterien [605]:

- Kein palpabler Tumor in der digital-rektalen Untersuchung.
- Allenfalls eine residuelle Narbe oder ein kleines Ulcus mit erythematöser Umgebungsreaktion in der Rektoskopie

- In der T2-Sequenz der Kernspintomographie kein Tumornachweis oder nur fibrotisches Erscheinungsbild. Darüber hinaus kein Hinweis auf residuellen Tumor in der diffusionsgewichteten Bildgebung.

Darüber hinaus hat sich in der Literatur noch der Terminus der „nahen klinischen Komplettremission“ etabliert. Hierunter wird eine deutliche Tumorregrression zusammengefasst, die jedoch die zuvor geschilderten Kriterien einer klinischen Komplettremission nicht vollständig erfüllt [606].

Entsprechend Expertenkonsensus fallen hierunter Schleimhautunregelmäßigkeiten in der Rektoskopie oder gemischte Signalintensitäten in der Kernspintomographie [605]. Im Falle einer solchen nahen klinischen Komplettremission kann eine zweite Anspruchsbeurteilung nach weiteren 8 – 12 Wochen erfolgen, häufig zeigt sich in diesem Zeitfenster noch eine weitere Tumorregrression. In der OPRA-Studie lag die Wahrscheinlichkeit eines Organerhalts nach drei Jahren nach einer solchen nahen klinischen Komplettremission bei 40 % [607].

7.5.3.6 Rektum-Exstirpation

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei tiefliegenden Tumoren mit Infiltration des Analkanals/der Sphinkteren, die nicht sphinktererhaltend operiert werden können, sollte die abdomino-perineale Exstirpation als extralevatorische Resektion unter Mitresektion des Musculus levator ani erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[608], [609], [610], [611], [612]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Rolle der extralavatorischen abdominoperinealen Rektumexstirpation (ELAPE) im Vergleich zur Standard-abdominoperinealen Rektumexstirpation (APE) wurde in mehreren rezenten Metaanalysen untersucht. Bereits 2012 konnte in einer prospektiven-randomisierten Studie ein Vorteil für die ELAPE (gegenüber APE) hinsichtlich Lokalrezidivrisiko gezeigt werden [612]. Bianco et. al konnten 2017 in der RELAPE-Studie unter Einschluss von 44 1:1 randomisierten Patienten bei insgesamt vergleichbaren Komplikationsraten für ELAPE und APE eine signifikant reduzierte Rate an CRPM-positiven Präparaten nach ELAPE bestätigen (5,8 % vs. 41,0 %; $p = 0,04$). [610]. Weitere Metaanalyse-Daten bestätigten eine niedrigere Rate an aufgebrochenen Präparaten, eine niedrigere Rate an CRM-Positivität wie auch eine um knapp 70 % reduzierte Lokalrezidivrate nach ELAPE, als nach APE. Dabei ging die ELAPE nicht mit einer erhöhten perioperativen Morbidität einher. [609]. Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2017 beschreibt unter Einschluss von 17 Studien und 3479 Patienten (55 % davon nach ELAPE) eine signifikant reduzierte Rate an Lokalrezidiven nach 3 Jahren und eine signifikant niedrigere 3-Jahres Mortalität nach ELAPE. Zudem war nach ELAPE die Rate an intraoperativer Darmperforation im Tumorbereich und die Rate an CRM-positiven Resektaten günstiger als nach APE [608]. Abschließend konnte eine randomisierte Studie aus dem Jahr 2017 unter Einschluss von 20 Patienten je Behandlungsarm

abermals bestätigen, dass die ELAPE die Rate an CRM-positiven Präparaten (20 vs. 40 %) und das Risiko einer intraoperativen Tumorperforation (0 vs. 30 %) im Vergleich zur APE reduziert, zudem mehr zirkumferentes Gewebe im direkten Tumorbereich reseziert, und dass, ohne die Morbidität des Eingriffs zu erhöhen. [\[611\]](#).

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Der Verschluss der perinealen Wunde nach abdominoperinealer Rektumexstirpation sollte mittels primären Verschlusses erfolgen. In besonderen Situationen kann eine plastische Deckung erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Rate perinealer Wundheilungsstörungen ist insbesondere nach neoadjuvanter Bestrahlung und bei größeren Defekten hoch. Eine gepoolte Network-Metaanalyse aus Dezember 2023 befasst sich mit dem Vergleich chirurgischer Rekonstruktionstechniken zum Verschluss des Beckenbodens. Verglichen wurde hierbei der direkte Nahtverschluss versus Implantation eines biologischen Netzes versus Implantation eines teil-resorbierbaren Netzes versus gestielte Omentumplastik versus Anlage eines gestielten Muskellappen versus Verschluss des Beckenperitoneums [\[613\]](#). Insgesamt wurden in der Metaanalyse 146.398 Patienten aus randomisierten sowie nicht randomisierten Studien analysiert. Bezüglich einer primären Heilung der perinealen Wunde, perinealen Wundkomplikationen (Infektion, Abszess) oder der Notwendigkeit einer Reintervention aufgrund einer Wundkomplikation ergaben sich in der Metaanalyse keine Unterschiede zwischen den genannten Verfahren. Auch hinsichtlich des Langzeitverlaufes zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Rekonstruktionstechniken bezüglich des Auftretens einer perinealen Hernie oder eines chronisch-perinealen Sinus. Aus diesem Grunde sollte in unkomplizierten Fällen und sofern dies bei den gegebenen Wundverhältnissen möglich erscheint, ein direkter Wundverschluss ohne komplexe Rekonstruktionen erfolgen.

Bei Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen oder Ausbildung einer perinealen Hernie (beispielsweise weibliches Geschlecht, vorangegangene Operationen im Becken wie Hysterektomien etc., Notwendigkeit einer Knochenresektion (Sacrectomy, Coccygectomy), Exenteratio pelvis oder extralevatorische abdomino-perineale Rektumexstirpation (ELAPE), Radiatio in der Vorgeschichte) oder bereits bestehenden Wundinfekten kann im Sinne eines „tailored approach“ auf ein anderes Verfahren ausgewichen werden, wie beispielsweise Netzeinlagen, die gestielte Omentumplastik oder muskulokutane Lappentechniken. Hierbei handelt es sich allerdings um Einzelfallentscheidungen, bei der die individuelle anatomische Verfügbarkeit, die in Kauf zu nehmende Sekundärmorbidität des Hebedefekts, der operative Aufwand und die verfügbare chirurgische Expertise einzubeziehen sind [\[614\]](#).

7.5.4 Stoma-Anlage

7.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei der radikalen Operation des Rektumkarzinoms mit TME und tiefer Anastomose soll ein temporäres Deviations-Stoma vorgeschaltet werden.	
Level of Evidence 1a	[615]	
	Starker Konsens	

7.20	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Als Deviationsstoma sollte das doppelläufige Ileostoma bevorzugt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

2022 wurde eine qualitativ hochwertige Metaanalyse ausschließlich aus randomisiert kontrollierten Studien publiziert, die mögliche Komplikationen nach Resektion eines Rektumkarzinoms mit oder ohne Anlage eines protektiven Stomas untersucht hat. Insgesamt wurden 489 Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion mit Anlage eines protektiven Stomas mit 457 Patienten ohne Diversionsstoma verglichen. Die Anlage eines protektiven Stomas führte zu einer geringeren Rate an Komplikationen, weniger Anastomosen-Insuffizienzen und weniger Abszessen. Weiterhin resultierten aus der Anlage eines protektiven Stomas weniger Reoperationen. Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz eines mechanischen Ileus, von Wundinfekten oder bezüglich der Mortalität ergaben sich zwischen den beiden Gruppen nicht. In einem zweiten Schritt erfolgte im Rahmen der Metaanalyse die Analyse von Faktoren, die mit der erhöhten Inzidenz einer Anastomosen-insuffizienz assoziiert sind. Dies waren ein höherer BMI, ASA Klassifikation ≥ 3 , niedriger Tumorsitz, erfolgte neoadjuvante Therapie, Operationen via Laparotomie, End-zu-End Anastomose sowie längere OP Zeit [\[615\]](#). Ob die in der Metaanalyse ausgearbeiteten Risikofaktoren allerdings Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen ein Diversionsstoma haben, müssen noch weitere Studien zeigen.

Ebenfalls in Betracht zu ziehen sind die Daten von Lindgren et al., die zeigen konnten, dass auch bei primärem Verzicht auf ein Deviationsstoma langfristig die Rate permanenter Stomata keineswegs geringer ist [\[616\]](#).

Gemäß einer Metaanalyse aus 2021, in der insgesamt 1451 Patienten aus einer prospektiven und fünf retrospektiven Kohortenstudien (1301 Patienten) sowie zwei randomisiert kontrollierten Studien (150 Patienten) eingeschlossen wurden, sind Vorteile für die Anlage eines Ileostomas nachweisbar. Allerdings ist dies bei einer protektiven

Ileostomie ausgearbeitet worden. So zeigen sich um eine Kolostomaanlage sowie in dem Zeitraum bis zur Rückverlagerung eine höhere Inzidenz eines Stomaprolapses, mehr Retraktionen sowie mehr parastomale Hernien. Aus der Ileostomaanlage resultieren hingegen mehr Dehydratationen. Dies kann insbesondere bei älteren oder renal vorerkrankten Patienten zu mehr Hospitalisationen führen. Keine Unterschiede gab es hinsichtlich Stomastrikturen, Ödemen oder Blutungen aus dem Stoma. Auch hinsichtlich parastomaler Dermatitis sowie Infektionen zeigte sich kein Unterschied. Nach der Rückverlagerung des Stomas fielen in der Kolostomagruppe mehr Wundinfekte und mehr Narbenhernien auf, wohingegen nach Ileostomarückverlagerung mehr Ileuszustände auftraten. Keine Unterschiede gab es hinsichtlich Gesamtmorbidität oder Anastomoseninsuffizienzrate. Die Metaanalyse favorisiert die Anlage eines Ileostomas.

Wird ein protektives Ileostoma angelegt, so sollten die Patienten hinsichtlich möglicher Flüssigkeitsverluste („das Risiko eines High-Output-Syndrom“) aufgeklärt werden und entsprechende Ernährungsempfehlungen sowie die Möglichkeit einer medikamentösen Behandlung (z. B. mit Cholestyramin, Loperamid, Opiumtinktur) mit dem Patienten besprochen werden.

7.21	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Stomaanlage soll möglichst frühzeitig vor der Operation mit dem Patienten besprochen und geplant werden.	
	Starker Konsens	

7.22	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Stomaposition soll präoperativ, wenn möglich, im Sitzen, Stehen und im Liegen angezeichnet werden. Im Falle eines Notfalleingriffes soll das Stoma präoperativ zumindest im Liegen und wenn möglich im Sitzen eingezeichnet werden.	
	Starker Konsens	

7.23	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Alle Stomata sollen prominent angelegt werden (Ileostomie > 1 cm, Kolostomie mind. 1 cm).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die präoperativen Informationen zur Stomaanlage sollen vom behandelnden Arzt und einer entsprechend ausgebildeten Pflegekraft (Stomatherapeut) gegeben werden. Ein

Gespräch mit einem Betroffenen aus einer Selbsthilfegruppe sollte - sofern verfügbar - angeboten werden.

In jedem Falle soll die Stomaposition präoperativ angezeichnet werden. So konnte eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2021, in die 12.579 Patienten (nahezu ausschließlich prospektive und retrospektive Kohortenstudien) eingeschlossen wurden, eindrucksvoll die Vorteile einer präoperativen Markierung der Stomaposition aufzeigen: Für die in der Metaanalyse definierten kritischen Endpunkte „Stoma-assoziierte Komplikationen“, „Lebensqualität“, „Unabhängigkeit von einem professionellen Nachversorger“, „dermatologische Probleme“ sowie „Leckagen des Stomabeutels“ waren klare Vorteile in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer präoperativen Stomamarkierung. Einschränkend muss hier das niedrige bis sehr niedrige Vertrauen in die Evidenz erwähnt werden. Dennoch folgt aus der Metaanalyse hier eine starke Empfehlung, da das präoperative Anzeichnen ohne großen Aufwand und Kosten erfolgen kann und für den Patienten ohne Nachteil ist [\[617\]](#).

Die Markierung des Stomas kann durch eine geschulte Pflegekraft/Stomatherapeut erfolgen, die Verantwortung für die korrekte Stomamarkierung und damit auch korrekte Anlage des Stomas liegt aber beim Arzt. Für eine optimale Lage ist es erforderlich, dass die Stomaposition im Liegen, Sitzen und Stehen angezeichnet wird, sodass dies wann immer möglich in den drei Positionen erfolgen soll. Eine Anleitung für eine strukturierte Markierung einer Stomaposition findet sich im Positionspapier der Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons and Nurses Specialized in Wound, Ostomy and Continence Canada [\[618\]](#). Auch in Notfällen ist es meist möglich, die Position nicht nur im Liegen, sondern auch im Sitzen anzudeuteln, um für eine Stomaanlage und die spätere Versorgung ungünstige Position erkennen und meiden zu können. Auch die prominente Stomaanlage ermöglicht eine sicherere Versorgung des Stomas.

Siehe auch weiterführende Literatur: [\[619\]](#)

Die postoperative Stomatherapie sollte sicherstellen, dass der Patient bzw. – sofern er selbst dazu nicht in der Lage ist – dessen Angehörige oder betreuende Personen, selbstständig die Stomaversorgung durchführen können (Grundplattenwechsel, Stomabeutel leeren und wechseln), die Versorgung mit Stomaartikeln gewährleistet ist und im Bedarfsfall der Zugang zu einem Stomatherapeuten gewährleistet ist. Die Irrigation sollte Kolostomieträgern angeboten werden. Durch die präoperative Stoma-Markierung und Einsatz von Stomatherapeuten konnte in einzelnen Studien eine Senkung der postoperativen Stoma-Komplikationsrate gezeigt werden [\[620\]](#), [\[621\]](#). Des Weiteren konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass die präoperative Stomaberatung die postoperative Versorgung vereinfacht [\[622\]](#).

7.5.5 Lokale Operationsverfahren des Rektumkarzinoms

7.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Ein uT1-Rektumkarzinom kann einer chirurgischen en Bloc-Vollwandexzision unterzogen werden. Bei Vorliegen einer R0-Situation und bei fehlenden Risikofaktoren in der histopathologischen Aufarbeitung (sog. low-risk-Situation) kann nach Patientenaufklärung auf eine komplettierende Rektumresektion mit TME verzichtet werden.	
Level of Evidence 1b	[623], [624], [625], [626], [627]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die transanale chirurgische Vollwandexzision kann beim Rektumkarzinom im Stadium uT1N0 mit low grade Differenzierung (G1/G2) in der Biopsie eine Therapiealternative sein, um initial auf eine tiefe anteriore Rektumresektion oder eine Rektumexstirpation, die mit einer höheren Morbidität und Letalität sowie einem schlechteren funktionellen Ergebnis einhergehen, verzichten zu können [628], [627]. Besonders geeignet für ein lokales Operationsverfahren sind Tumoren, die innerhalb 8 cm ab Linea anokutanea liegen, kleiner 3 cm im Durchmesser und begrenzt auf ca. 30 % des zirkulären Rektumumfangs sind [623].

Von essenzieller Bedeutung für das langfristige onkologische Outcome nach transanaler Vollwandexzision ist es, mögliche Faktoren zu identifizieren, die mit einem niedrigen oder erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv oder eine Lymphknotenmetastasierung einhergehen. Zur Beurteilung einer Low Risk Situation muss eine En Bloc Resektion des Präparates ohne Fragmentierung erfolgt sein, da ansonsten eine sichere Beurteilung der Resektionsränder bzw. einer R0 Resektion nicht möglich ist. Der Sicherheitsabstand sollte mindestens 3 mm betragen [624].

Zur Low Risk Situation gehören weiterhin folgende histopathologische Kriterien [625], [626]:

Low grade Differenzierung (G1 und G2)

Eine Metaanalyse von 10 Studien (keine RCTs) verglich 446 Patienten in der high grade Differenzierung (G3) mit 7152 Patienten mit low grade (G1/G2) Differenzierung und ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bei high grade Differenzierung nachweisen (OR 3.75, 95% KI 1.95 - 7.20; $p < 0.001$) [625]

2. Kombiniert L0V0, L0, V0, Pn0

Für den kombinierten Endpunkt „lymphovaskuläre Infiltration“ (sechs Studien, LV Infiltration [n=396] vs. keine Infiltration [n=2422], OR 7.42, 95%; KI 4.75 - 11.58; $P < 0.001$), die alleinige Lymphgefäßinvasion (sieben Studien; L1 [n=566] vs. L0 [n=1170]; OR 4.85, 95% KI 2.97 - 7.93; $P < 0.001$) sowie die alleinige Blutgefäßinvasion

(acht Studien, V1 [n=1 829] vs. V0 [n=3463]; OR 2.92, 95% KI 2.12 - 4.10; $P<0.001$) konnte in einer Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden [625].

Auch die Perineuralscheideninfiltration ist gemäß der Metaanalyse von [626] mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen assoziiert (7 Studien mit insgesamt 1 118 Patienten, OR = 2.54 (95% KI, 1.01– 6.37).

3. Tiefe der Submukosainfiltration als sm1 klassifiziert

In einer Metaanalyse von fünf Studien mit insgesamt 256 Patienten wurde die Eindringtiefe sm1 mit dem kombinierten Endpunkt Eindringtiefe sm2/sm3 verglichen. Tumoren mit einer Eindringtiefe in die Submukosa von sm2/3 zeigten ein höheres Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung (OR 2.12; 95% KI 1.05 - 4.28, $p=0.040$). Weiterhin wurde in der Metaanalyse auch die Eindringtiefe in Mikrometern miteinander verglichen ($< 1000 \mu\text{m}$ vs. $> 1000 \mu\text{m}$). Eine Eindringtiefe in die Submukosa von $1000 \mu\text{m}$ oder mehr erhöht ebenfalls das Risiko für eine lymphogene Metastasierung (OR 3.53, 95% KI 1.81 - 6.90, $p<0.001$).

4. Fehlender Nachweis von Tumor budding

Unter Tumor Budding versteht man Tumoreinzelzellen und kleine Tumorzellgruppen an der invasiven Front oder auch im Zentrum eines Tumors. In einer Metaanalyse konnte für das kolorektale Karzinom gezeigt werden, dass der Nachweis von „Tumor Buds“ (319 von 1 179) verglichen mit fehlendem Budding (365 von 4458) das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung deutlich erhöht (OR 4.00, 95 % KI 3.36 - 4.76; $p<0.001$)

Die Größe der Läsion ($> 2 \text{ cm}$ oder $< 2 \text{ cm}$) sowie die Lage des Tumors im Rektum spielt gemäß einer aktuellen Metaanalyse bezüglich der Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen keine Rolle [625], können allerdings zu technischen Schwierigkeiten bei der Resektion und konsekutiv zu einem erhöhten Lokalrezidivrisiko (bei Fragmentierung oder R1 Resektion) führen.

Das En Bloc-Vollwandexzidat sollte nach entsprechender Resektion korrekt orientiert und beschriftet auf einer Unterlage fixiert zur histopathologischen Begutachtung übersendet werden.

Der Patient muss allerdings im Falle einer low-risk Situation nach transanaler Vollwandresektion über das erhöhte Lokalrezidivrisiko (12,5 % vs. 6,9 %) sowie die erhöhte Rate an okkulten Lymphknotenmetastasen (6 – 11 %) verglichen mit einer radikalen Operation mit TME aufgeklärt und über die Notwendigkeit einer intensiven Nachsorge (siehe hierzu [Kapitel 6.5](#)) informiert werden [627]. Sind Risikofaktoren vorhanden, so steigt das Metastasierungsrisiko weiter an. Allerdings existiert bislang keine valide Möglichkeit zur Stratifizierung bzw. Berechnung des prozentualen Risikos, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen. Aus diesem Grunde ist eine gute Patientenauswahl für die lokale Exzision beim pT1 Rektumkarzinom sowie die sorgfältige histopathologische Begutachtung des Präparates von großer Bedeutung. [628], [627]

7.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei T1-High-Risk-Karzinomen (G3/4 u./o. Lymphgefäßinvasion) und bei T2-Karzinomen liegt das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei 10 – 20 %, sodass die alleinige lokale Exzision nicht empfohlen werden kann (siehe auch Kapitel 6.4).	
Level of Evidence 3b	[629] , [630] , [631] , [632] , [633] , [634]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ist die „high-risk“ Konstellation prätherapeutisch bekannt, sollte primär radikal operiert werden. Stellt sich erst nach transanaler Vollwandresektion eine Hoch-Risiko-Konstellation (in Abhängigkeit u.a. des SM-Level) heraus, so ist die sekundäre radikale Nachoperation innerhalb eines Monats nicht mit einer Verschlechterung der Prognose im Vergleich zum primär radikalen Vorgehen assoziiert [\[635\]](#), [\[636\]](#). Lehnt der Patient in dieser Situation eine radikale Nachoperation ab, so kann eine adjuvante Radiochemotherapie erwogen werden.

7.6 Laparoskopische Chirurgie

7.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B/0	Die laparoskopische Resektion des Kolon- und Rektumkarzinoms kann mit gleichen onkologischen Ergebnissen im Vergleich zur offenen OP-Technik durchgeführt werden und sollte aufgrund des besseren frühpostoperativen Ergebnisses bevorzugt werden.	
Level of Evidence 1a	[637] , [638] , [639] , [640] , [641]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Inzwischen belegen zahlreiche Langzeitergebnisse (zum Beispiel britische CLASICC-Studie), dass die laparoskopische Chirurgie sowohl für das Kolon- als auch das Rektumkarzinom mit gleicher onkologischer Sicherheit durchgeführt werden kann.

Mehrere randomisierte Studien zeigen, dass im Kurzzeitverlauf die perioperative chirurgische Morbidität niedriger ist als nach konventioneller Operation bei unveränderter Gesamtmorbidität und Letalität [\[642\]](#). Ein systematisches Review und Metaanalyse aus dem Jahr 2022 ergibt, dass auch bei Patienten in einem Alter höher als 65 Jahre die laparoskopische Technik bessere Ergebnisse liefert (mortality (within 3 months

postoperatively): RR 0.70 (95% CI: 0.53, 0.94); longterm overall survival: HR 0.96 (95% CI: 0.89, 1.04); disease-free survival: HR 1.02 (95% CI: 0.93, 1.13); risk of recurrence: RR 1.44 (95% CI: 0.90, 2.30); readmission rates: RR 1.11 (95% CI: 0.88, 1.40); operative time (in minutes): WMD 30.37 (95% CI: 17.75, 43.0); blood loss (in ml): WMD -78.85 (95% CI: -101.96, -55.75); length of hospital stay (in days): WMD -2.53 (95% CI: -3.11, -1.95); time of return of bowel movements (in days): WMD -1.06 (95% CI: -1.20, -0.93); pooled risk of complications: RR 0.66 (95% CI: 0.60, 0.74) [643].

Eine vorliegende Metaanalyse aus dem Jahr 2022 weist inzwischen Vorteile für das laparoskopische Vorgehen beim Rektumkarzinom auf. So konnte in 10 RCTs bei 8471 Patienten ein gleichwertiges krankheitsfreies Überleben bei signifikant besserem Gesamtüberleben für die laparoskopisch operierten Patienten nachgewiesen werden. Daher sollte die laparoskopische Operationstechnik beim Rektumkarzinom bevorzugt eingesetzt werden [644].

7.27	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Robotische Verfahren sind den laparoskopischen Techniken als gleichwertig zu betrachten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die robotische/Telemanipulationstechnik basiert inzwischen auf verschiedenen Plattformen. Mittlerweile bestehen Hinweise, dass die robotische Technik im Vergleich zu minimalinvasiven Operationen nochmals bessere Ergebnisse liefern könnte. Dies ist allerdings bis dato noch nicht an einem größeren randomisierten Kollektiv nachvollzogen [645], [646]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2023 belegt für das robotische Vorgehen eine geringere Konversionsrate, geringere Komplikationsrate und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Außerdem war das 3-Jahres-Gesamtüberleben nach robotischem Eingriff besser, wobei eine Bias in Bezug auf die Patientenselektion anzunehmen ist [647].

7.7 Sondersituationen

7.7.1 Chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose

7.28	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit einer isolierten und limitierten Peritonealkarzinose sollte eine zytoreduktive Chirurgie durchgeführt werden. Die Rolle der perioperativen HIPEC nach/bei zytoreduktiver Chirurgie ist nicht abschließend geklärt. Sie kann in spezialisierten Zentren im Rahmen von Studien untersucht werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Bei Patienten mit begrenzter peritonealer Metastasierung haben nicht-randomisierte Studien mit der kombinierten vollständigen zytoreduktiven Intervention und hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) lange Überlebenszeiten gezeigt, wenn das Verfahren in erfahrenen Zentren mit hohem Durchsatz durchgeführt worden ist – letzteres in Anbetracht der relativ hohen Morbidität, die mit dem Verfahren verbunden ist [648], [649], [650]. Es liegt hierzu eine randomisierte Studie vor, die für den Vergleich zwischen alleiniger systemischer Chemotherapie und zytoreduktiver Chirurgie mit HIPEC im Langzeitverlauf belegen konnte, dass die chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose zu einem signifikant besseren krankheitsspezifischen Überleben führt. Ließ sich eine makroskopische Tumorfreiheit erzielen, lag das 5-Jahres-Überleben bei 45 %. Einschränkend muss angeführt werden, dass der Therapiearm mit alleiniger systemischer Therapie lediglich eine aus heutiger Sicht wenig wirksame Therapie mit (nur) 5-FU/Folinsäure eingesetzt hatte [648], [649].

Bezüglich der Indikation zur HIPEC besteht derzeit kein Konsens. Die Phase-III-Studie PRODIGE 7 zeigte bei N=265 Patienten mit einer isolierten Peritonealkarzinose für die Kombination aus systemischer Chemotherapie und zytoreduktiver chirurgischer Intervention (CRS) ein medianes Gesamtüberleben von über 41 Monaten. Dabei konnte ein zusätzlicher Nutzen einer HIPEC mit Oxaliplatin gegenüber der alleinigen CRS nicht nachgewiesen werden (HR 1,00). Hingegen kam es nach dem Einsatz der HIPEC häufiger zu postoperativen Spätkomplikationen (Grad 3: 26 % vs. 15 %; p=0,035) [650]. Laufende Studien untersuchen, ob andere HIPEC-Schemata (u. a. mit Mitomycin C) oder die Beschränkung auf ausgewählte Kollektive einen Vorteil erbringen. Die Nutzung von Mitomycin C (statt von Oxaliplatin) wird insbesondere durch Daten der spanischen HIPECT4-Studie nahegelegt, die allerdings in einem anderen Behandlungssetting durchgeführt wurde (präoperativ als T4 eingeschätzte Tumoren) [651].

7.7.2 Multiviszzerale Resektion

Bei Adhärenz eines Tumors an Nachbarorganen ist makroskopisch nicht sicher zu klären, ob es sich um eine Infiltration des Karzinoms in das Nachbarorgan oder nur um eine peritumoröse Entzündungsreaktion handelt. In solchen Fällen sollten Biopsien und Schnellschnittuntersuchungen strikt vermieden werden, da hierbei stets die

Gefahr einer örtlichen Tumorzell dissemination besteht, was mit einer signifikanten Verringerung der Überlebenschancen einhergeht [549]. Daher sollte eine En bloc-Resektion der befallenen Organe durchgeführt werden (multiviszzerale Resektion). Im Falle des Rektumkarzinoms können totale Beckenexenterationen notwendig werden.

7.7.3 Mehrfachkarzinome des Kolorektums

In diesen Fällen sollte keine regelhafte Kolektomie erfolgen, sondern das Vorgehen unter Berücksichtigung der Erfordernisse der einzelnen Karzinome erfolgen, d.h. auch u. U. die Anlage mehrerer Anastomosen.

7.7.4 Notfalloperationen

Bei Ileus, Tumorperforation oder Darmperforation bei stenosierendem Tumor ist das Vorgehen abhängig von der vorliegenden Situation. Nach Möglichkeit ist eine onkologische radikale Resektion entsprechend dem elektiven Vorgehen anzustreben. In geeignet erscheinenden Fällen kann bei einem Ileus die Einlage eines endoluminalen Stents diskutiert werden [652]. Ein Ileus in Verbindung mit einem Rektumkarzinom geht in der Regel mit weit fortgeschrittenen Karzinomen einher, so dass fast immer eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie anzustreben ist. Aus diesem Grund wird bei dieser Situation häufig primär ein Transversostoma rechts angelegt. Eine tumorbedingte Blutung ist sehr selten relevant für einen Therapieentscheid.

7.7.5 Resektion von Lebermetastasen

7.29	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Die simultane Resektion von Lebermetastasen beeinflusst das Langzeitüberleben im Vergleich zu einem zweizeitigen Vorgehen bei geeigneter Selektion der Patienten nicht. Die simultane Lebermetastasenresektion kann bei entsprechender Komorbidität oder höherem Lebensalter (>70 Jahre) zu einer höheren postoperativen Letalität führen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zwei systematische Reviews aus 2022 belegen, dass das Gesamtüberleben und die Langzeitprognose für die simultane Resektion von Lebermetastasen äquivalent sind [653], [654].

Bei der chirurgischen Entfernung von hepatischen Filiae (offen, robotisch oder minimalinvasiv) sollte ein intraoperativer Ultraschall der Leber zum Ausschluss von okkulten Metastasen und zur Festlegung der Resektionsgrenzen erfolgen.

Drei systematische Reviews aus 2022 nehmen zur postoperativen Sterberate nach simultaner Lebermetastasenresektion bei komorbiden und älteren Patienten (> 70

Jahre) Stellung. Die Ergebnisse sind heterogen [höhere postoperative Mortalität: [\[653\]](#); vergleichbare perioperative Mortalität: [\[654\]](#); [\[655\]](#)].

Kleine, einzelne Metastasen sind häufig von einer weitergehenden metachronen Filialisierung gefolgt, sodass es sinnvoll erscheint – trotz gegebener technischer Resektabilität – die weitere biologische Entwicklung abzuwarten und gegebenenfalls eine systemische Therapie zwischenzuschalten.

7.7.6 Ausgedehnte Fernmetastasierung und asymptomatischer Primärtumor

7.30	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die Resektion eines asymptomatischen Primärtumors (keine Stenosesymptomatik, keine klinisch relevanten Blutungen) bei Patienten mit inoperabler metastasierter Erkrankung soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[656] , [657]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Resektion des Primärtumors ist manchmal aufgrund von obstruktiven Symptomen oder Blutungen notwendig. Bei hinsichtlich des Primärtumors asymptomatischen Patienten mit inoperabler metastasierter Erkrankung soll/sollte sie nicht erfolgen. Obwohl zahlreiche Analysen aus retrospektiven Studien den Nutzen einer Resektion des Primärtumors nahegelegt haben [\[658\]](#), [\[659\]](#), [\[660\]](#), [\[661\]](#), [\[662\]](#), haben alle drei randomisierte Studien keinen Vorteil durch die Resektion eines asymptomatischen Primarius des Kolons gezeigt:

Die japanische JCOG 1007 Studie [\[663\]](#) hatte dabei N=165 Patienten mit irresektabler Metastasierung zwischen primärer Resektion, gefolgt von Systemtherapie, und Systemtherapie alleine randomisiert. Die HR für das Gesamtüberleben betrug 1,11. Die bislang nur in Abstractform vorliegende niederländische CAIRO4-Studie randomisierte N=206 Patienten; das mediane Überleben betrug 20,5 vs. 18,3 Monate (p=0,345) (up-front vs. keine Primärtumorresektion) [\[664\]](#). Die (vorwiegend) in Deutschland, aber auch Spanien und Österreich durchgeführten Synchronous/CCRe-IV-Studie zeigte bei N=393 Patienten ebenfalls keinen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit (medianes Überleben ohne Operation 18,6 vs. 16,7 Monate mit OP). Patienten, die eine primäre Resektion erhalten hatten, erhielten deutlich seltener eine systemische palliative Chemotherapie (24 % vs. 6,4 %) [\[665\]](#).

7.7.7 Karzinome auf dem Boden eines hereditären kolorektalen Karzinoms ohne Polyposis (HNPCC)

7.31	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei ersten Kolonkarzinomen von pathogenen MSH6-oder PMS2-Anlageträgern sollte eine Standard-Kolonresektion durchgeführt werden	

Weitere Empfehlungen und Informationen siehe auch [Kapitel 5.4](#)

7.7.8 Karzinome auf dem Boden einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)

7.32	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Die Regeloperation bei FAP-Patienten ist die restaurative Proktokolektomie mit Dünndarm-Pouch und Lymphknotendisektion entsprechend der Lokalisation des Karzinoms mit den sich hieraus ergebenden Behandlungserfordernissen (z. B. radikuläre Gefäßdurchtrennung, totale mesorektale Exzision). In Abhängigkeit von einer eventuellen Sphinkterinsuffizienz oder nicht kurablen Tumorerkrankungen kann auch eine totale Proktokolektomie mit terminaler Ileostomie oder eine limitierte Resektion durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3b	[666]	

Hintergrund

Unter Abwägung des Risikos metachroner Rektumkarzinome (Genotyp, attenuierte FAP, Zahl und Größe der Rektumpolypen) kann Patienten mit Kolonkarzinom in Einzelfällen auch eine Kolektomie mit Ileorektostomie angeboten werden. Die Entscheidung zum Erhalt des Rektums wird zusätzlich beeinflusst vom Fertilitätswunsch, Desmoidrisiko, Patientenpräferenz, Alter und Sphinkterfunktion [\[199\]](#).

Weitere Empfehlungen und Informationen siehe auch [Kapitel 5.4](#)

8 Pathologie

8.1 Histopathologische Diagnostik

8.1.1 Pathologische Biopsie-Diagnostik

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Folgende Angaben sollen durch den Pathologen im Rahmen der Biopsie-Diagnostik erhoben werden: • Tumortyp nach WHO-Klassifikation • Graduierung nach WHO-Klassifikation • Mikrosatelliten-Status • Mutationsstatus relevanter Gene (vor Einleitung einer systemischen Therapie RAS- und BRAF-Status, ggf. Her2/neu und NTRK) • Bei pT1-Karzinomen Angabe eines Risiko-Scores für das Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen (siehe Empfehlung 6.5 im Kapitel 11)	
	Starker Konsens	

8.1.2 Postoperative pathohistologische Diagnostik

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Folgende Angaben sollen durch den Pathologen am Resektat erhoben werden: • Tumortyp nach WHO-Klassifikation • Tumordinvasionstiefe (pT-Klassifikation) • Tumorgröße • Lokalisation des Tumors • Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation) • Anzahl der untersuchten Lymphknoten inkl. Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten • Mindestanzahl der zu untersuchenden Lymphknoten: 12 • Graduierung nach WHO-Klassifikation • Nachweis von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Kategorie) • Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie) • Abstand von den Resektionsrändern (beim Rektumkarzinom auch circumferentiell) • R-Klassifikation • Regressionsgrad (beim Rektumkarzinom bei Z. n. neo-adjuvanter Therapie) • Mikrosatelliten-Status (wenn noch nicht an der Biopsie erfolgt) • Mutationsstatus relevanter Gene (vor Einleitung einer systemischen Therapie RAS- und BRAF-Status, ggf. Her2/neu und NTRK) • Budding-Status	

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
	- Bei pT1-Karzinomen Angabe eines Risiko-Scores für das Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen (siehe Empfehlung 6.8 im Kapitel 6.3) - Angabe der Qualität des TME-Präparats - Vorhandensein einer Perforation	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zunehmend wird insbesondere nach neoadjuvanter Vorbehandlung das Ausmaß der eingetretenen pathohistologisch fassbaren Remission in Anlehnung an Dworak klassifiziert [\[667\]](#).

Die histologische Beurteilung des Regressionsgrades enthält folgende Kriterien: Tumorzellmasse, Fibrose, Strahlenvaskulopathie und peritumorale Entzündung. Diese Kriterien werden semiquantitativ beurteilt und werden zu einem schematischen Regressionsgrad zusammengefasst.

Dabei entspricht nach Dworak:

- Regressionsgrad 0: Keine Regression
- Regressionsgrad 1: Prädominanz der Tumorzellen über die peritumorale Fibrose und Strahlenvaskulopathie
- Regressionsgrad 2: Prädominanz der Fibrose über die Tumorzellnester, diese sind jedoch in der Übersichtsvergrößerung mühelos erkennbar
- Regressionsgrad 3: Fibrose mit wenigen, nur in stärkerer Vergrößerung erkennbaren Tumorzellnestern
- Regressionsgrad 4: Absenz von Tumorzellen

8.1.3 Anzahl zu entfernender Lymphknoten (LK)

8.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	12 und mehr Lymphknoten sollen entfernt und untersucht werden und das Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten soll im Befund angegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Zahl der entfernten bzw. untersuchten Lymphknoten hängt nicht nur von der Tumorbilogie, sondern auch vom Chirurgen und Pathologen ab. Die 8. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation 2020 gibt vor, dass für die Kategorie „pN0“ eine regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von üblicherweise zwölf und mehr Lymphknoten erfolgen sollte.

Der Anteil von onkologischen Resektaten mit ≥ 12 untersuchten Lymphknoten soll über 95 % liegen (Qualitätskennzahl)

Die Einhaltung dieser Qualitätskennzahl ist ein Surrogatmarker für eine hohe chirurgische Behandlungs- und pathologische Untersuchungsqualität.

Bei Erfüllung der Qualitätskennzahl gibt es keine Belege dafür, dass die Prognose eines Patienten mit < 12 entfernten bzw. untersuchten Lymphknoten im Stadium II oder III schlechter ist als diejenige von Patienten mit ≥ 12 entfernten bzw. untersuchten Lymphknoten [668].

Obwohl die Studienqualität zur Anzahl der entfernten bzw. untersuchten Lymphknoten gering ist, gilt jedoch, dass Patienten mit einer größeren Zahl entfernter und untersuchter Lymphknoten eine verbesserte Prognose im UICC-Stadium II und III aufweisen. Der Zusammenhang ist in Kohortenstudien immer wieder gezeigt worden, so an 3411 Patienten im Stadium II und III des sog. Intergroup-Trials [196]. Die sog. INTACC-Studie mit 3491 Patienten konnte ebenfalls zeigen, dass die Prognose mit der Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten korreliert [669]. Dabei ist nicht nur die Zahl der Lymphknotenmetastasen relevant, sondern generell die der Lymphknoten. Beide Studien wiesen auch bei nodalnegativen Tumoren einen prognostischen Effekt nach, der mit der Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten korrelierte [670].

Dieser Effekt wurde in zahlreichen weiteren Kohorten nachgewiesen [671], [672], [673], [674].

Die Zahl der Lymphknoten kann daher als Surrogatmarker für die Behandlungs- und Diagnosequalität sowohl für die Chirurgie als auch Pathologie betrachtet werden.

Die „optimale Zahl“ der zu entfernenden/untersuchenden Lymphknoten für ein korrektes Staging wird in der Literatur kontrovers diskutiert; sicher ist allerdings, dass zwölf Lymphknoten nicht ausreichend sind. Die alleinige histopathologische Aufarbeitung der größten Lymphknoten am Präparat ist nicht ausreichend, da die Größe des Lymphknotens nicht mit der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Metastase korreliert.

In der Literatur [675], [676] wird angeregt, das Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten anzugeben [677].

Bei Patienten, die eine präoperative Radiochemotherapie aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms erhalten haben, ist die Zahl der Lymphknoten im Resektat geringer. Eine Analyse von 615 Patienten, die aufgrund eines primären Adenokarzinoms des Rektums operiert wurden, zeigte, dass 33 % weniger Lymphknoten gefunden wurden, wenn präoperativ eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde [678], [679].

8.1.4 Bedeutung der Angabe der Qualität des TME-Präparats

8.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Da die Qualität eines Operationsresektates unter Berücksichtigung der oben genannten Kategorien Rückschlüsse auf die Prognose bezüglich der Entwicklung eines Lokalrezidives zulässt, soll diese obligat im patho-histologischen Befundbericht wie folgend beschrieben werden: Die Qualität des Präparates wird beurteilt an der Integrität der mesorektalen Faszie im Falle der Resektion mit 3 Kategorien: • Grad 1 (gut): Mesorektale Faszie erhalten • Grad 2 (moderat): Intramesorektale Einrisse • Grad 3 (schlecht): Erreichen der Muscularis propria oder Tumor Im Falle einer Rektumexstirpation sind bei einer vollständigen Resektion der Levatormuskulatur Präparateinrisse und ein tumorpositiver zirkumferentieller Sicherheitsabstand seltener. Im patho-histologischen Befundbericht ist deshalb die Beschreibung bezüglich der Radikalität im Bereich der Levatormuskulatur obligat. Hierzu sollen folgende Kategorien Verwendung finden: • Grad 1 (gut): Levatormuskulatur mitreseziert, keine Eröffnung des Darmes oder des Tumors • Grad 2 (moderat): Muscularis propria erhalten, keine Eröffnung des Darmes oder des Tumors • Grad 3 (schlecht): Teile der Muscularis propria fehlen oder Eröffnung des Darmes oder des Tumors Diese Bewertungen sind vom Pathologen vorzunehmen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Qualität eines Rektumresektates hat signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate.

Bei intaktem Mesorektum betrug das 5-Jahres tumorfreie Überleben 65 % im Vergleich zu 47 % bei Defekten des Mesorektums ($P < 0.05$) [680].

Nach 3 Jahren Follow-up betrug die Lokalrezidivrate bei intakter mesorektaler Faszie 4 % (3 – 6 %), 7 % (5 – 11 %) bei intramesorektalen Einrissen, und 13 % (8 – 21 %) bei Erreichen der Muscularis Propria-Ebene [681].

Bei der Beurteilung eines Präparates nach einer Rektumexstirpation wird zwischen zylindrischer Exzision und Standardexzision unterschieden. Nach einer zylindrischen Exzision ist der zirkumferentielle Resektionsrand signifikant seltener befallen und Perforationen des Präparates sind ebenfalls signifikant seltener. [682], [679]. Daten zur Auswirkung auf Lokalrezidivraten und Überlebensraten liegen bislang nicht vor.

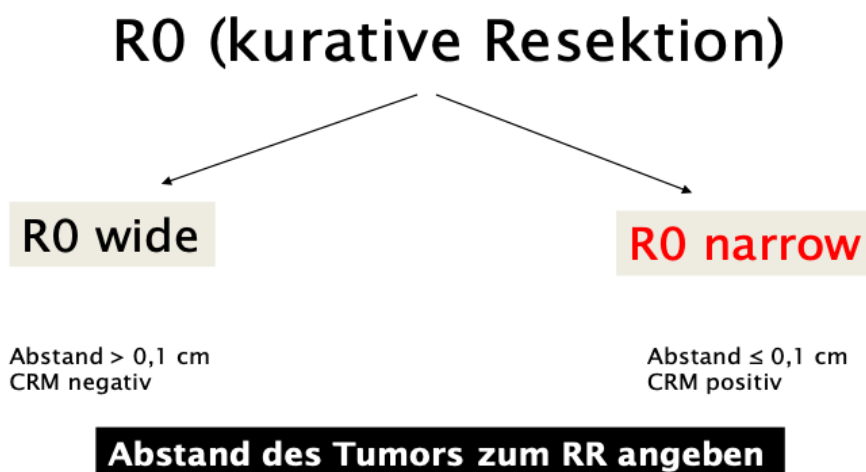
Die Beurteilung der Qualität des chirurgischen Präparates sollte anhand der obenstehenden Kriterien durch den Pathologen und nicht den Chirurgen erfolgen.

8.1.5 Bedeutung des Abstands vom zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM-Klassifikation) beim Rektumkarzinom

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Der zirkumferentielle Sicherheitsabstand ist negativ, wenn er 1 mm oder mehr beträgt (R0 "wide"). Ein positiver zirkumferentieller Sicherheitsabstand liegt vor, wenn der zirkumferentielle Sicherheitsabstand weniger als 1 mm beträgt (R0 "narrow") oder Tumorgewebe direkt an ihn heranreicht (R1). Der gemessene Abstand soll in Zahlen dokumentiert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach den offiziellen Definitionen der AJCC wird der residuale Tumor als R1 definiert, wenn ein Karzinom tatsächlich histologisch bis an den Resektionsrand (RR) heranreicht.



Berücksichtigt werden kontinuierliche Primärtumorausläufer, Satelliten, Lymphgefäß-/Veneninvasion, Perineuralscheideninvasion, Lymphknotenmetastasen

Abbildung 4: R0 (kurative Resektion)

Der zirkumferenzielle Resektionsrand (circumferential resection margin; CRM) stellt beim Rektumkarzinom neben dem lokalen Staging einen wichtigen Prognosefaktor dar. Bei jeder pathologischen Beurteilung ist daher im Befund nicht nur die Tumoreindringtiefe, sondern auch der Abstand des Tumors zum zirkumferenziellen, lateralen Resektionsrand in Millimetern anzugeben. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung nach der

CRM-Klassifikation (siehe [Abbildung 4](#)). Als CRM-positiv (CRM+) werden dabei Tumoren klassifiziert, bei denen kontinuierliche Tumorausläufer oder diskontinuierliche Tumormanifestationen (Lymphknotenmetastasen, Tumordeposits bzw. Satellitenknoten, intravasale Karzinominfiltrate oder Nervenscheiden-Infiltrate) ≤ 1 mm an den zirkumferenziellen Resektionsrand heranreichen. Bei einem Abstand des Tumors > 1 mm wird der Tumor als CRM-negativ (CRM-) klassifiziert. Die CRM-Klassifikation ist von der Residualtumor-Klassifikation (R-Status) von der TNM-Klassifikation abzugrenzen. Wenn die Tumordinfiltrate ≤ 1 mm bis an den zirkumferenziellen Resektionsrand heranreichen, unmittelbar am Resektionsrand aber keine Tumordinfiltrate nachweisbar sind, ist der Tumor lokoregionär als R0 (CRM+) zu klassifizieren. Reichen die Tumordinfiltrate unmittelbar bis an den zirkumferenziellen Resektionsrand heran, liegt eine R1 (CRM+) Situation vor.

Vor allem Arbeiten aus den Niederlanden und Großbritannien haben gezeigt, dass auch bei einem zirkumferentiellen Sicherheitsabstand von < 1 mm das Lokalrezidivrisiko beim Rektumkarzinom deutlich erhöht ist (3-Jahres Lokalrezidivraten: 6 % bei CRM- und 17 % bei CRM+ ; 3-Jahres tumorfreies Überleben 79 % bei CRM- und 50 % bei CRM+ [\[536\]](#), [\[681\]](#). Ob bereits ein Sicherheitsabstand von weniger als 2 mm zu einer verschlechternden Prognose führt, wird kontrovers diskutiert [\[683\]](#), [\[684\]](#).

8.2 Molekularpathologische Diagnostik

8.2.1 Bestimmung des Mikrosatelliten-Status

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Alle KRK sollen bei der Erstdiagnose auf das Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) untersucht werden. Dafür soll eine qualitätsgesicherte Immunhistochemie zum Nachweis der Mismatch-Reparatur-Genprodukte MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 durchgeführt werden. Bei unklarer oder unplausibler Immunhistochemie sollte zur Absicherung des Befundes eine molekulare MSI-Analyse angeschlossen werden. Bei metastasierter Erkrankung kann die Bestimmung sowohl in einer Biopsie des Primärtumors als auch der Metastasen erfolgen.	
	Starker Konsens	

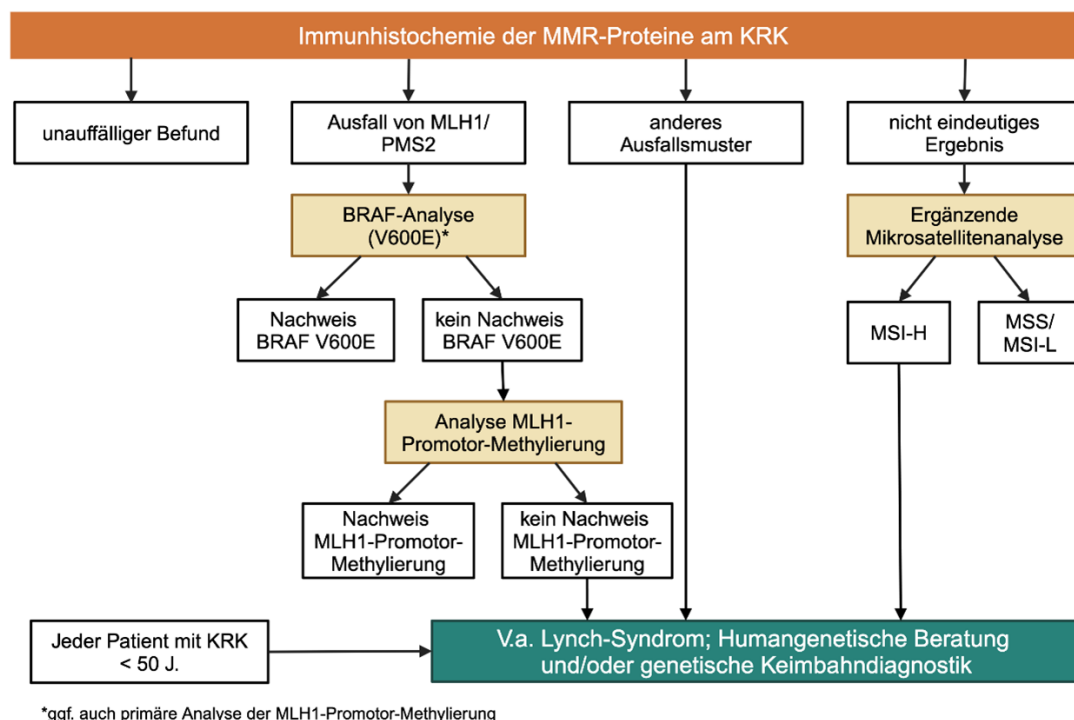


Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus zur MMR/MSI-Diagnostik beim Kolorektalen Karzinom

8.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei einer deutlich verminderten oder fehlenden MLH1-Expression oder einer MSI-H im Tumorgewebe soll zur Abgrenzung eines sporadischen Karzinoms von einem Lynch-Syndrom-assoziierten Karzinom routinemäßig eine Analyse zum Nachweis einer somatischen BRAF-Mutation p.Val600Glu oder – sowie im Falle eines unauffälligen Befundes in der BRAF-Analyse – eine Untersuchung der MLH1-Promotor-Methylierung angeschlossen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Vorliegen einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) bzw. einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) kann entweder mittels einer Immunhistochemie zum Nachweis der Mismatch-Reparatur-Genprodukte oder einer molekularen MSI-Analyse überprüft werden.

Der Mikrosatelliten-Status bzw. der Mismatch-Reparatur-Status besitzt sowohl prognostischen als auch prädiktiven Wert und kann bei der Identifikation genetischer Prädispositionen hilfreich sein.

Metastasiertes Stadium:

Die Untersuchung auf das Vorliegen einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) bzw. einer Mismatch-Reparatur Defizienz (dMMR) wird bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines metastasierten kolorektalen Karzinoms aufgrund der Bedeutung für die Auswahl der antitumoralen Erstlinientherapie empfohlen [685], [686]. Die Bestimmung des Mikrosatelliten-Status bzw. des Mismatch-Reparatur-Status kann sowohl am Primärtumor als auch an einer der Metastasen erfolgen.

Lokal begrenztes Stadium-Bestimmung im Operationspräparat:

Der MSI-/MMR-Status stellt neben den klinischen Prognosefaktoren einen der am besten validierten Marker für die Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie dar.

Der MSI- bzw. dMMR-Status definiert bei lokalisiertem kolorektalen Karzinom eine molekulare Subgruppe von Patienten mit einer besseren Prognose und einem geringeren Nutzen von einer Chemotherapie.

Der MSI-/MMR-Status sollte insbesondere genutzt werden, um eine Subgruppe (10 – 15 %) von Patienten im UICC-Stadium II zu identifizieren, die ein sehr geringes Rezidivrisiko haben und bei denen der Nutzen einer Fluoropyrimidin-basierten antitumoralen Therapie nicht nachgewiesen werden konnte [687], [688], [689], [690]. Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ist bei diesen Patienten nicht zu empfehlen.

Lokal begrenztes Stadium-Bestimmung präoperativ:

Eine Bestimmung des Mikrosatelliten-Status bzw. des Mismatch-Reparatur-Status erscheint bei lokal begrenzten Tumoren aufgrund der aktuell verfügbaren Studiendaten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der initialen Biopsie sinnvoll. Die im

Rahmen des Annual Meetings der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022 vorgestellten und im New England Journal of Medicine (NEJM) publizierten Daten der prospektiven, einarmigen Phase II-Studie („PD-1 blockade as curative intent in mismatch repair deficient, locally advanced rectum carcinoma“) konnte bei den ersten 14 aufeinanderfolgend eingeschlossenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom hatten, ein klinisch komplettes Ansprechen nach einer sechsmonatigen Therapie mit Dostarlimab (PD-1 Antikörper) nachweisen [197], [691].

Darüber hinaus zeigen die Daten zur kurzzeitigen dualen Immuncheckpointinhibitor-Therapie des MSI-Kolonkarzinoms aus der NICHE2-Studie [692] eine komplette histopathologische Remissionsrate in 69 % der insgesamt 32 behandelten Patienten. Die Rate der Patienten mit komplettem und überwiegender pathologischem Ansprechen betrug 97 %.

Aufgrund der hohen Ansprechraten unter Immuncheckpointinhibitorthherapie bei MSI/dMMR Patienten und der Aussicht auf ein nicht-operatives Follow-up ist bereits bei der primären Diagnose die Testung des Mikrosatelliten- und Mismatch-Reparatur-Status zu empfehlen.

Alle Tumorstadien:

Neben der prognostischen und prädiktiven Bedeutung ist die Untersuchung auf eine defiziente Mismatch-Reparatur (dMMR) bzw. Mikrosatelliteninstabilität (MSI) hilfreich bei der diagnostischen Erfassung von Patienten mit einem Lynch-Syndrom [II, B]. Diese Patienten tragen aufgrund einer angeborenen genetischen Variante in einem MMR-Gen ein hohes Risiko insbesondere für kolorektale und weitere gastrointestinale Karzinome und sollten entsprechend einer engmaschigen Früherkennung zugeführt werden (Kapitel 10).

Das Vorhandensein eines MSH2- und/oder MSH6-Verlustes sowie eines isolierten PMS2-Verlustes in der immunhistochemischen Untersuchung deutet auf ein Lynch-Syndrom hin, während der Verlust von MLH1 und PMS2 zunächst durch die Analyse hinsichtlich des Vorliegens einer BRAF-Mutation oder einer Hypermethylierung der MLH1-Promotorregion im Tumor weiter untersucht werden muss. Der Nachweis einer der genannten Veränderungen deutet bei älteren KRK-Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine somatische, erworbene Veränderung des MLH1-Gens und nicht auf ein Lynch-Syndrom hin [693]. Bei Patienten unter 50 Jahren ist die BRAF-Analyse hingegen nicht geeignet, um das Vorliegen eines Lynch-Syndroms auszuschließen [139].

8.2.2 (ALL) RAS- und BRAF-Diagnostik

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die Bestimmung von RAS- und BRAF-Mutationen soll noch vor Einleitung der medikamentösen Systemtherapie in der metastasierten Situation erfolgen. Bei Nachweis einer Mutation soll im Befund der exakte Mutationstyp angegeben werden. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "AG 6 Empfehlung 9.4"	
Level of Evidence 1	[694] , [695] , [696] , [697] , [698]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Durch die Bestimmung von RAS- und BRAF-Mutationen noch vor Einleitung der Erstlinientherapie kann gewährleistet werden, dass die Patienten einer möglichst effektiven Behandlung zugeführt werden. Die molekularpathologische Evaluation ist daher eine notwendige Voraussetzung für die Behandlung innerhalb des vorgegebenen Therapiealgorithmus.

8.2.2.1 BRAF Mutation

Aktivierende Mutationen im BRAF-Gen werden bei etwa 8 – 12% der Patienten mit mKRK beschrieben [\[699\]](#), [\[700\]](#). Simultane Mutationen von RAS- und BRAF Genen sind sehr selten (0.001 %) und werden daher als sich gegenseitig ausschließend betrachtet [\[701\]](#). Weit überwiegend handelt es sich um BRAF V600 Mutationen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind [\[699\]](#).

BRAF V600 Mutationen treten häufiger zusammen mit MSI- als mit MSS-Status auf [\[702\]](#). Bei gleichzeitigem Auftreten von BRAFV600 Mutationen und MSI handelt es sich um sporadisch auftretende Defekte der Mismatch-Reparatur (dMMR). Dagegen werden BRAF V600 Mutationen nicht bei Vorliegen einer Keimbahnmutation der MMR (Lynch-Syndrom) beobachtet [\[703\]](#).

Die deutlich selteneren BRAF Mutationen (non V600E) haben im Gegensatz zu V600E Mutationen keinen Einfluss auf die Auswahl der Therapie und sind prognostisch günstig. Beim Vergleich der BRAF V600 Mutationen mit den deutlich selteneren BRAF Mutationen in Kodon 594 und 596 fällt auf, dass die BRAF V600 Mutationen häufiger in rechtsseitigen und muzinösen Primärtumoren mit peritonealer Metastasierung gefunden werden. Dagegen waren die BRAF 594- und 596-Mutationen häufiger mit rektalen und nicht-muzinösen Tumoren ohne peritoneale Metastasierung assoziiert. Die untersuchten BRAF 594- und 596-Tumoren waren alle Mikrosatelliten-stabil und wiesen deutlich längere Überlebenszeiten (Median 62,0 vs 12,6 Monate; HR 0,36, p=0,002) auf [\[704\]](#).

Die Bestimmung der BRAF V600-Mutation wird bereits bei Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung empfohlen, da sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben (siehe auch [Kapitel 10](#)). Aufgrund der schlechten Prognose sollten gerade bei diesen

Patienten auch innovative Behandlungsansätze im Rahmen klinischer Studien frühzeitig in Betracht gezogen werden.

8.2.2.2 RAS-Mutation

Etwa 50 % der mKRK weisen eine KRAS- oder NRAS- Mutation auf [705], [694], [706], [707]. Bis zu 90 % der aktivierenden Mutationen im KRAS-Gen werden in den Codons 12 und 13 festgestellt. Etwa 70 % der KRAS Exon 2 Mutationen finden sich im Codon 12, weitere 30 % im Codon 13 [708].

Eine retrospektive Analyse der PRIME-Studie zeigte, dass 17 % der Tumoren, die initial als KRAS Exon 2 Wildtyp eingestuft worden waren, weitere Mutationen in den KRAS Codons 61, 117 und 146 oder in den NRAS Codons 12, 13 und 61 aufwiesen. Diese anderen RAS-Mutationen waren – wie auch die KRAS Exon 2 Mutationen – mit einer Resistenz gegenüber dem anti-EGFR Antikörper Panitumumab verbunden [705]. Vergleichbare Daten wurden auch aus der OPUS-Studie gewonnen. Beide Studien weisen darauf hin, dass die Hinzunahme eines anti-EGFR Antikörpers (Panitumumab oder Cetuximab) zu einer Chemotherapie entsprechend FOLFOX-Regime bei Vorliegen einer RAS-Mutation mit einem ungünstigeren Therapieergebnis (PFS und OS) verbunden ist als die alleinige Chemotherapie [705], [709].

Eine post-hoc Analyse der CRYSTAL-Studie identifizierte in der Population der KRAS Exon 2 Wildtyp Tumoren 15 % andere RAS-Mutationen. Auch diese Evaluation zeigte, dass der anti-EGFR Antikörper Cetuximab bei RAS-mutierten Tumoren keine Wirksamkeit hat, allerdings wurde hier kein negativer Einfluss auf Effektivitätsparameter festgestellt [694].

Die negative prädiktive Bedeutung der RAS-Mutation wurde für die Erstlinientherapie in einer Meta-Analyse von 9 Studien bestätigt [706]. Im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie wurde durch Hinzunahme eines anti-EGFR Antikörpers keine Verbesserung von PFS (HR 1,12, $p=0,20$) oder OS (HR 1,08, $p=0,14$) beobachtet. Vergleichbare Ergebnisse wurden für das Gesamtüberleben auch in der Zweitlinientherapie (OS: HR 0,93, $p=0,482$) gezeigt [710]. Bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Vorliegen einer KRAS-Mutation konnte durch Cetuximab im Vergleich zu „best supportive care“ (BSC) kein Überlebensvorteil erreicht werden (HR 1,01, $p=0,97$), während eine hochsignifikante OS-Verlängerung bei Patienten mit KRAS-Wildtyp Tumoren nachgewiesen wurde (HR 0,55, $p<0,001$) [711].

Zusammenfassend kann die RAS-Mutation in Hinblick auf die Wirksamkeit einer anti-EGFR Therapie als negativer prädiktiver Marker betrachtet werden. Entsprechend ist vor Beginn einer anti-EGFR Therapie der Ausschluss einer RAS-Mutation erforderlich.

KRAS-G12C-Mutation

Bei nachgewiesener RAS-Mutation sollte im pathologischen Befund der exakte Mutationstyp angegeben werden, da für die Behandlung von KRAS G12C mutierten Tumoren selektive KRAS-Inhibitoren zur Verfügung stehen.

Die Prävalenz der KRAS-G12C-Mutation (Glycin-zu-Cystein-Substitution an Position 12) im Kolorektalkarzinom beträgt etwa 3 % [712], [713], [714], [715], [716].

Die Monotherapie mit dem first-in-class KRAS-G12C-Inhibitor Sotorasib erzielte lediglich eine geringe objektive Ansprechrate von 9,7% in einem intensiv vorbehandelten Patientenkollektiv [696]. Die Kombination aus selektivem KRAS-G12C-Inhibitor und

anti-EGFR Inhibition hat in klinischen Phase I/II Studien nicht nur eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate, sondern auch der Ansprechdauer [697], [698], erzielt, sodass die Kombinationsbehandlung zu empfehlen ist. Daten aus früheren Therapien liegen aktuell nicht vor. Der Einschluss von Patienten mit KRAS-G12C-Mutation in klinische Studien ist zu empfehlen.

8.2.2.2.1 Bestimmung des RAS-Mutationsstatus

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Die Bestimmung des Mutationsstatus kann entweder am Primärtumor oder an Metastasen erfolgen. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "AG 6 Empfehlung 9.5"	
Level of Evidence 4	[717], [718], [719]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Grundsätzlich kann man von einer hohen Konkordanz des RAS-Mutationsstatus im Primärtumor und im metastatischen Gewebe ausgehen. Dies gilt insbesondere für Lebermetastasen (Diskordanzrate ca. 5 - 15 %), jedoch in deutlich geringerem Maße für Lymphknotenmetastasen (Diskordanzrate ca. 25 %) [718], [719], [720].

Die Bestimmung des RAS- und BRAF-Mutationsstatus kann im Rahmen einer **Stufendiagnostik** erfolgen. Die BRAF-Analytik erfolgt dann erst nach Ausschluss einer RAS-Mutation, da sich in aller Regel RAS- und BRAF-Mutationen im Tumor ausschließen. Als alternative Methodik kommt u.a. die Panel-Diagnostik in Betracht, die eine simultane Evaluation mehrerer Mutationen ermöglicht.

Die **Lokalisation des Primärtumors** hat sowohl prognostische als auch prädiktive Bedeutung [721], [722], [723], [724], [725]. Somit sollte diese Information, insbesondere bei RAS-Wildtyp-Patienten, vor Beginn der Therapie eines metastasierten KRKS vorliegen. Die prospektive, randomisierte Phase 3 Studie PARADIGM zeigt, dass sich in der Erstlinientherapie von Patienten mit RAS-Wildtyp und linksseitigem Primärtumor durch die Hinzunahme einer anti-EGFR Therapie zu einer Oxaliplatin- und Fluoropyrimidin-basierten Kombinationschemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Kombination mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab erzielen lässt, während dies bei rechtsseitigen Tumoren nicht der Fall ist. Weitere Details werden in [Kapitel 10.3](#) dargelegt.

8.2.3 Stellenwert der Rebiopsie

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	In späteren Behandlungslinien kann eine Rebiopsie zum Nachweis von neu aufgetretenen Mutationen/Alterationen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im Rahmen der Tumorevolution von metastasierten kolorektalen Karzinomen kann es im Behandlungsverlauf zum Auftreten therapeutisch angehbarter Alterationen kommen. Die Re-Biopsie in späteren Behandlungslinien kann vor Beginn einer Re-Challenge Therapie mit einem EGFR-AK (Cetuximab oder Panitumumab) Patienten identifizieren, die aufgrund einer sekundär erworbenen RAS-Mutation nicht von einer Re-Challenge Therapie profitieren würden [726], [727]. Dies konnte retrospektiv im CRICKET trial [726] sowie dem CAVE trial [727] belegt werden und ist daher in der CHRONOS Studie [728] bereits als Einschlusskriterium definiert worden. Des Weiteren kann es im Verlauf der Behandlung von Patienten mit mKRK zu einem Verlust der RAS Mutation kommen („Neo-RAS-Wildtyp“). Die Häufigkeit liegt hier bei etwa 10 % [729]. Inwieweit diese Patienten von einer anti-EGFR Therapie profitieren, wird in der aktuell laufenden C-PROWESS Studie der Japanische GOZILA-SCRUM Initiative untersucht. Positive Einzelfallberichte [730] zeigen, dass diese Möglichkeit nach Ausschöpfen der Standardtherapieoptionen mit den Patienten diskutiert werden sollte.

Daneben kann es durch eine vorangegangene anti-EGFR Therapie zu einem erhöhten Auftreten von HER2-Überexpression kommen. Da sich die HER2-Expression insbesondere zwischen Metastasen und Primarius unterscheiden kann, sollte vor einer eventuellen anti-HER2 Therapie immer eine frische Biopsie für die molekulare Charakterisierung entnommen werden. Die Effektivität einer HER2 gerichteten Therapie beim mKRK wurde in mehreren kleinen Phase-II Studien untersucht. Eine Zulassung in dieser Indikation besteht aktuell nicht (siehe auch [Kapitel 10.5](#)).

8.2.4 Analyse seltener molekularer Alterationen

8.2.4.1 Her2-Testung

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit mKRK kann eine Untersuchung zum Nachweis einer Amplifikation des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2) durch Immunhistochemie (IHC) oder gegebenenfalls FISH durchgeführt werden, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer HER2-Blockade profitieren könnten. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "Evidenztabelle Nicht-Schlüsselfrage 6" und Adaptation ESMO-Leitlinie.	
Level of Evidence 4	[731] , [732] , [733] , [734] , [473]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Nachweis einer Amplifikation des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2) durch Immunhistochemie (IHC) oder FISH wird bei RAS-Wildtyp-Tumoren empfohlen, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer therapeutischen HER2-Blockade profitieren könnten.

Alterationen der Tyrosinkinase HER2 sind beim KRK äußerst selten. Nur etwa 2 % der KRK-Patienten zeigen eine HER2-Überexpression, die in > 90 % durch eine Amplifikation und nur selten durch aktivierende Mutationen im ERBB2-Gen entsteht und konsekutiv zu einer Resistenz gegenüber einer anti-EGFR-Therapie führt [\[735\]](#). Für die prädiktive Markerdiagnostik kann in Analogie zum Magenkarzinom ein Testalgorithmus bestehend aus einer HER2-Immunhistochemie und, bei unklaren Fällen, einer Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer HER2-Amplifikation eingesetzt werden [\[736\]](#). Die in der HERACLES-Studie festgelegten diagnostischen Kriterien für die Auswertung der Immunhistochemie weichen zum Teil jedoch deutlich von denen für das Magenkarzinom ab [\[736\]](#), [\[737\]](#). Da bei vielen der derzeit noch laufenden klinischen Studien zu HER2-gerichteten Therapien unterschiedliche diagnostische Auswertungskriterien zum Einsatz kommen, besteht aktuell Unklarheit, welche Scores zukünftig in der Routinediagnostik beim mKRK Anwendung finden werden [\[738\]](#).

Darüber hinaus ist derzeit noch unklar, ob für die HER2-Diagnostik Gewebe vom Primärtumor oder den zu behandelnden Metastasen untersucht werden sollte. Daher ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der fehlenden einheitlichen Konsensus-Scores für die HER2-Diagnostik beim mKRK eine transparente Darlegung der bei der Befunderstellung angewandten diagnostischen HER2-Kriterien gegenüber den behandelnden klinischen Kollegen unerlässlich.

Aus praktischen Gründen könnte die HER2-Testung simultan zur initialen molekularen Testung durchgeführt werden.

Es existieren wirksame HER2-gerichtete antitumorale Therapieoptionen, deren Einsatz aktuell erst nach Erkrankungsprogress unter den zugelassenen antitumoralen

Behandlungsoptionen erwogen werden sollte (Quellen siehe oben, siehe auch [Kapitel 10.5](#)).

8.2.4.2 Screening auf NTRK-Fusionen

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit metastasiertem KRK kann eine Untersuchung zum Nachweis einer NTRK-Fusion erfolgen. Das Screening auf NTRK-Fusionen kann mittels IHC durchgeführt werden, gefolgt von einer Bestätigung durch Next-Generation-Sequencing. [Evidenztabelle Nicht-Schlüsselfrage 6 im Evidenzbericht v3.0 und Adaptation ESMO-Leitlinie]	
Level of Evidence 4	[739] , [740] , [741] , [742]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

NTRK-Fusionen gehören beim mKRK mit einer Inzidenz von < 0,5 % zu den äußerst seltenen genetischen Alterationen; dennoch wird ein Test empfohlen, sofern dies möglich ist. Das Screening auf NTRK-Fusionen kann mittels Immunhistochemie durchgeführt werden, gefolgt von einer Bestätigung mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) oder Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH). Die meisten NTRK-positiven Tumoren finden sich im rechten Kolorektum und sind mit dem Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität beziehungsweise dMMR vergesellschaftet. Eine Testung auf das Vorliegen einer NTRK-Fusion kann jederzeit durchgeführt werden. Der Nachweis der NTRK-Fusion beeinflusst die Therapieauswahl jedoch erst bei Erkrankungsprogress nach mindestens zwei Therapielinien [Kapitel 10.5](#)). Es besteht eine tumoragnostische Zulassung für die zielgerichtete Behandlung mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Larotrectinib oder Entrectinib [\[743\]](#), [\[739\]](#), [\[740\]](#), [\[741\]](#), [\[742\]](#).

8.3 Liquid-Biopsy

8.13	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Hinsichtlich der Sicherung von Qualität und Leistungsfähigkeit der für den diagnostischen Nachweis zirkulierender Tumor-DNA eingesetzten Verfahren ist die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) maßgebend.	
	Starker Konsens	

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	CtDNA-Testergebnisse können als zusätzliches Kriterium für die Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie herangezogen werden.	
	Starker Konsens	

8.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Der Nachweis von RAS und BRAFV600E-Mutationen kann beim metastasierten kolorektalen Karzinom auch auf ctDNA im Blutplasma erfolgen..	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) repräsentiert die in Blut oder Körperflüssigkeiten zirkulierenden Nukleinsäure-Fragmente aus zugrunde gegangenen Tumorzellen und lässt sich durch ein molekulares Tumor-Profilung, auch als Liquid Biopsy bezeichnet, nachweisen. Prospektive, randomisierte Multicenter- und Beobachtungs-Studien der letzten Jahre erhärten die zunehmende Bedeutung der ctDNA für Fragen des klinischen Managements und der Therapieentscheidungen beim KRK. Die Indikationen zur ctDNA Untersuchung liegen derzeit in 1) der Detektion einer minimalen Resterkrankung (MRD) zur prognostischen Abschätzung des Rezidiv-freien Intervalls (RFI) und 2) der Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie (ACT) bei mit kurativer Absicht behandelten Patienten. Im Vergleich zu den molekularen ctDNA-Methoden war das im Vergleich häufig eingesetzte Serum-CEA in allen diesen Tumormarker verwendenden Studien sowohl in Sensitivität als auch Spezifität unterlegen.

Detektion minimaler Resterkrankung durch ctDNA

ctDNA-Ergebnisse weisen okkulte Tumorerkrankungen nach und sind prädiktiv für das Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit lokalisierten KRK. Sie werden oft als Landmark-Untersuchung im UICC Stadium II und III 4 – 6 Wochen nach der operativen Therapie im Blut ermittelt. Dabei sind die analytischen Sensitivitäten der digital droplet Methoden (ddPCR) zum Nachweis von Hotspotmutationen in einzelnen Genen

(targeted tests) den sog. Deep-sequencing Strategien (untargeted tests) überlegen. Als „targeted test“-Verfahren sollte insbesondere auf das Vorliegen von Mutationen in KRAS und NRAS sowie in BRAF untersucht werden. Quantitative ctDNA-Tests sind vorzuziehen und müssen hinsichtlich ihrer Qualität analytischen Richtliniennormen genügen.

Stintzing et al. erhielten in der prospektiven randomisierten Multicenter-Studie „FIRE-4“ bei 540 Patienten Ergebnisse aus Kras Mutationsanalysen in Tumorgewebe und Plasma. Die Basislinienuntersuchung ergab positive ctDNA-Ergebnisse in 13 % der Fälle, die im Tumorgewebe nicht nachweisbar waren [744]. Diese Patienten zeigten die typischen klinische Verläufe kras-mutierter Kolonkarzinome und unterstreicht die Bedeutung der ctDNA-Diagnostik für die Bestimmung des Mutationsstatus und das clinical decision-making.

Aus 71 Studien mit insgesamt fast 7000 Patienten mit metastasiertem KRK haben Callesen et al. 24 Studien ausgewertet und haben in der Metaanalyse gezeigt, dass sowohl die Basislinien ctDNA zum Behandlungsstart als auch die frühe Dynamik der ctDNA während der Behandlung prognostische Bedeutungen haben [745]. Sowohl eine hohe Basislinien-ctDNA sowie ungünstige frühe dynamische Veränderungen der ctDNA sind ungünstig und bedeuten schlechteres DFS sowie schlechteres OS. Der frühe dynamische Abfall der ctDNA hatte in 11/12 Studien einen statistisch signifikanten Bezug zur Verbesserung des PFS. Unzureichender oder fehlender Rückgang der ctDNA war in 6/9 Studien mit einem schlechteren OS assoziiert. Der Grad des Rückgangs von ctDNA korrelierte jeweils mit dem Grad der Verbesserung von PFS (pooled HR: = 3,0; 95% KI: 2,2-4,2) und OS (pooled HR: = 2,8; 95% KI: 2,1-3,9). Die ausgewerteten Studien hatte einen geringen Grad an Heterogenität und deuten einheitlich darauf hin, dass frühe post-chirurgische ctDNA-Dynamik grundsätzlich prognostische Bedeutung besitzt.

Für ein Subset von Patienten erfassten 10 Studien die Lead-Time des ctDNA-Nachweises vor dem radiologischen Rezidiv. Ein molekularer Progress wurde im Verlauf als das neuerliche Auftreten zunächst nicht nachweisbarer ctDNA bzw. ein Anstieg von ctDNA-Konzentrationen festgelegt, wobei hauptsächlich ras-Mutationen untersucht wurden und unterschiedliche Definitionen für den Anstieg der ctDNA gegeben wurden. 8/10 Studien gaben Mediane der Lead-Time zwischen 0 und 3,6 Monaten an. Die Metaanalyse kommt zum Schluss, dass die Daten zur Beurteilung der Bedeutung von ctDNA für die Lead-Time derzeit nicht ausreichen. 22 Studien präsentierten Analysen mit unterschiedlichen Methoden für die Untersuchung einer klonalen Tumorselektion unter Therapie. Insgesamt wurden bei 674 Studienteilnehmern zum Zeitpunkt des radiologisch bestätigten Progresses in 235 Patienten neu aufgetretene Mutationen identifiziert. 16/22 Studien untersuchten die Resistenz gegen EGFR-Antikörper. Bezüglich des Einflusses erworbener Mutationen auf das PFS und OS kommen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dawood et al. haben in einer Metaanalyse von 30 Studien die Überwachungsstrategien „CEA-Konzentrationen im Serum“, „ctDNA“, „CT2 sowie „PET2“ Imaging bei Patienten nach Operation eines kolorektalen Karzinoms hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sowie prädiktive Werte (npW und ppW) verglichen [746]. Empfindlichste diagnostische Methoden zum Rezidivnachweis waren PET (0,95; 95%CI: 0,91-0,97) und CT (0,77; 95%CI: 0,67-0,85). Spezifischste Methoden waren ctDNA (0,95; 95%CI: 0,91-0,97) und CEA-Erhöhung (0,88; 95%CI: 0,82-0,92). Die besten diagnostischen OR bzw. positive Wahrscheinlichkeitsquotienten (PLR) wurden für PET-CT (DOR: 120,68, 95%CI 48,88-297,93; PLR:7,15) und ctDNA (DOR: 37,60, 95%CI 28,80-67,95; PLR: 12,83) gefunden.

Aus 147 detailliert untersuchten Studien haben Faulkner et al. eine Metaanalyse aus 37 meist single-center prospektiven sowie retrospektiven (teils kleinzahliger) Studien durchgeführt [747]. Es wurden Daten von 3002 Patienten mit kurativ behandelten Kolonkarzinomen und entsprechender prä- sowie postoperativer ctDNA-Bestimmungen eingeschlossen. Für 21 Studien waren HR und PFS-Daten der ctDNA-positiven und -negativen Patienten auswertbar. Der unmittelbar erste postoperative ctDNA-Nachweis war mit reduziertem PFS assoziiert (HR: 6,92; 95% CI: 449-16,64m $p < 0,00001$). Reduktion in OS war in 5 Studien untersucht und ebenfalls mit positivem ctDNA-Nachweis assoziiert (HR: 3,64, 95% CI: 1,63-8,12, $p = 0,002$). Die Autoren schließen, dass der postoperative Nachweis von ctDNA ein Kriterium für schlechte Prognose ist und mit reduziertem PFS einhergeht. Die Autoren merken an, dass für die Einführung in die klinische Praxis die Untersuchungszeitpunkte sowie die zur Anwendung kommenden analytischen Methoden kritisch sein können. So schwankten die Probenentnahmezeitpunkte für die ctDNA-Untersuchungen vom OP-Tag bis zu 13 Monaten postoperativ. Die Autoren argumentieren, dass MRD-Diagnostik zum Entscheidungszeitpunkt für die ACT durchgeführt werden sollte, i.e. vor 8 Wochen postoperativ. PCR-basierte und NGS-Methoden wurden in 19 bzw. 15 Studien verwendet. Die untersuchten Genpanels waren nicht standardisiert und rangierten von einzelnen Genen bis zu whole-Genome-Sequenzierungen (WGS).

Postoperativ positive ctDNA-Ergebnisse bei kurativ operierten KRK-Patienten im UICC Stadium II und III korrelieren mit deutlich erhöhten klinischen Rezidivrisiken zwischen 53 % und 100 %. Es berichten:

Tie et al. beim Stadium II KRK von 79 % Rezidiven (11/14 in einer Kohorte von 230 Pat.; HR: 18; $p = 2,6 \times 10^{-12}$). Nach 2 Jahren betrug die Rezidivrate 100% bei den ctDNA-positiven Fällen [748] (zitiert in [749]); Hervorzuheben ist, dass das Ergebnis einer positiven ctDNA deutlich höher mit einem Rezidiv vergesellschaftet war als das Vorhandensein klinischer Risikofaktoren (pT4, Not-Op, < 12 LK, Ileus, Perforation), die ctDNA also den klinischen Risikofaktoren bzgl. der Prognose signifikant überlegen war. Reinert et al. im Stadium I-III KRK von 70 % Rezidiven (7/10 in einer Kohorte von 94 Pat.; HR: 7,2; $p < 0,001$) [750]; Tarazona et al. in lokalisierten KRK von bis zu 82,4 % Rezidiven (14/17 aus einer Kohorte von 94 longitudinal untersuchten Pat.; HR: 7; $p < 0,0001$) [751]. Ein positives ctDNA-Ergebnis blieb in der multivariaten Analyse der einzige signifikante Prädiktor für das RFI (HR: 11,6; $p < 0,001$); Wang et al. in lokalisierten Stadium I-III KRK von 77 % Rezidiven (10/13 in einer Kohorte von 58 Pat.) [749]. In einer Subgruppe von 40 Pat., die keine ACT erhalten hatten, entwickelten 8 ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Alle diese Patienten waren ctDNA-positiv (100 %); Tie et al. bei ACT-behandelten Stadium III KRK Patienten von 53 % Rezidiven nach 3 Jahren (HR: 6,8; $p < 0,001$) [752], [753]; Parikh et al. bei Stadium I-IV von 100 % Rezidiven (15/15 einer Kohorte von 84 Pat.; HR: 11,3; $p < 0,0001$) [754]; Henriksen et al. bei ACT-behandelten Stadium III KRK von 80 % Rezidiven (16/20 in einer Kohorte von 140 Pat.; HR: 50,8; $p < 0,001$) [755]; Kotani et al. im Stadium II-IV resezierbare KRK von 61 % Rezidiven (115/185 in einer Kohorte von 1.039 Pat.; HR: 10; $p < 0,0001$). Patienten mit Stadium I-II KRK und positivem ctDNA-Nachweis haben eine schlechtere Prognose als ctDNA-negative Patienten mit erfolgreich resezierten oligometastasierten KRK [756].

Postoperativ negative ctDNA-Ergebnisse bei kurativ operierten KRK-Patienten bedeuten demgegenüber generell niedrigere Rezidivrisiken. Es berichten: Tie et al. von 10 % Rezidiven (16/164 Pat.; HR: 18; $p < 0,001$) [748]. Bei Reinert et al. lag die Rezidivrate bei den ctDNA-negativen Patienten bei 12 % (10/84 in einer Kohorte von 94 Pat.; HR: 7,2; $p < 0,001$) unabhängig davon, ob adjuvant therapiert wurde oder nicht [750]. Bei

Tarazona et al. lag diese Rezidivrate bei 13 % [751]. Bei Wang et al. waren 45/58 Patienten ctDNA-negativ [749]. Im Verlauf von 49 Monaten rezidierten 0 %. Tie et al. (9) berichten über eine Rezidivfreiheit nach ACT bei 77 % der ctDNA-negativen Pat. Bei Parikh et al. lag die Rezidivrate bei 24,5 % (12/49 in einer Kohorte von 84 Pat.) [754]. Bei Henriksen et al. lag die Rezidivrate bei 18 % (22/120 in der Kohorte von 140 Pat.) [755]. In der multivariaten Analyse blieb ctDNA der stärkste Prädiktor (HR: 31; $p < 0,001$). Bei Tie et al. lag im medianen Follow-Up von 37 Monaten nach erfolgter ACT die Rezidivrate bei 6 % (15/246 in der Subgruppe von 291 Pat.) gegenüber 14 % bei den ctDNA-positiven Fällen [753]. Kotani et al. berichten von 9,5 % (81/853 in der Kohorte von 1039 Pat.; HR: 10; $p < 0,0001$) [756]. Henriksen et al. beobachteten zudem falsch negative ctDNA-Resultate in Zusammenhang mit post-operativen Blutentnahmen zwischen 2 – 4 Wochen [755]. Sie führen dies auf eine Verdünnung der spezifischen ctDNA durch Operationstrauma-assoziierte Mengen normaler zirkulierender Nukleinsäuren (cfDNA) im Blut zurück.

Bedeutung von ctDNA für diagnostische Lead-Time und klinisches Outcome

Zwischen 17 % und 69 % von mit kurativer Intention behandelten CRC-Patienten mit postoperativ positiven ctDNA-Befunden zeigen nach adjuvanter Chemotherapie eine Konversion zu ctDNA-negativen Testresultaten [745], [746], [746], [750], [751], [749], [752], [754]. Longitudinale ctDNA-Untersuchungen scheinen die diagnostische Sensitivität zu erhöhen [750], [751], [749], [754].

Tie et al. fanden, dass eine nach ACT fortbestehende ctDNA-Positivität mit einem erniedrigten RFI korreliert (HR: 11; $p < 0,001$) [748]. Die Lead-Time gegenüber dem CT-Scan wird mit > 5 Monaten angegeben. Reinert et al. berichten, dass unter adjuvanter Chemotherapie (ACT) 30 % der ctDNA-positiven Patienten negative Testergebnisse erreichten und im Beobachtungszeitraum tumorfrei blieben, während die Fälle mit fortbestehend positiven Testresultaten klinisch progredient wurden [750]. Die Lead-Time gegenüber Standard-CT lag bei 8,7 Monaten (0,8-16,5, $p < 0,001$). Tarazona et al. berichten nach Abschluss der ACT über eine Rezidivrate von 86 % (6/7 Pat.) bei den ctDNA-positiven Fällen [751]. Die Lead-Time der positiven ctDNA gegenüber dem 6-monatlichen CT-Scan war mit 11,5 Monaten angegeben (HR: 3,4; $p < 0,001$). Wang et al. berichten bei ctDNA-positiven 8 Patienten eine Lead-Time von 4 Monaten gegenüber dem CT [749]. In der Gruppe der ACT-behandelten Fälle (n=18) blieben 2 Patienten ctDNA-positiv und rezidierten, während die 16 Fälle ohne Rezidiv zu keiner Zeit positive Testergebnisse zeigten. Bei den ctDNA-positiven und ACT-behandelten Patienten lag die Lead-Time gegenüber dem CT bei 1 Monat. Tie et al. berichten ctDNA-positive Ergebnisse bei 15 % (10/66) der Patienten nach 24 Wochen ACT (15 %) [752]. Die Lead-Time lag bei 51 Tagen (Bereich 9-470 Tage). Henriksen et al. berichten, dass von den 90 % der ctDNA-positiven Patienten (18/20), die eine ACT erhielten, 13 bis zu 3 Jahren untersucht werden konnten [755]. 3/13 (23 %) zeigten permanente ctDNA-freie Blutproben und blieben rezidiv-frei. 10/13 Fällen waren nur transient negativ oder blieben dauerhaft positiv und rezidierten zu 100 %. Bei den insgesamt 21 ctDNA-positiven Fällen lag die Lead-Time gegenüber dem radiologischen Relaps bei 6 Monaten ($p < 0,001$). Kotani et al. hatten ctDNA-Clearance-Daten von 182 Patienten zur Auswertung, von denen 92 ACT erhielten [756]. 68 % (63/92) der Patienten mit ACT zeigten eine ctDNA-Clearance gegenüber 12 % (11/90) ohne ACT (adjustierte HR: 8,5; $p < 0,0001$). Die nicht behandelten Fälle zeigten ein verkürztes RFI (HR: 12; $p < 0,0001$).

ctDNA als Trigger für die Therapiewahl bei Tumorresistenz

Die Therapie-bedingte klonale Selektion auf resistente Tumorklone wurde erstmals systematisch in Zusammenhang mit der EGFR-Blockade beim KRK gezeigt [757], [758] und ist unstrittig. Bisher liegen keine Ergebnisse prospektiver klinischer Studien vor, welche beim KRK die Eignung spezifischer ctDNA-Methoden für den molekulardiagnostisch getriggerten Therapiewechsel bei Resistenz gegen die Erstlinientherapie belegen.

Beim ER-positiven, HER2neu-negativem fortgeschrittenen Mammakarzinom beruht die Indikationsstellung zur Behandlung mit Elacestrant-Di-Hydrochlorid auf dem Vorliegen einer aktivierenden ESR-1-Mutation, die primär durch ctDNA im Blutplasma nachzuweisen ist [759].

Qualitätssicherung der ctDNA in der RiLiBÄK

Mit Vorstandsbeschluss am 14.04.2023 zur Änderung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) wurde ein Qualitätsrahmen für die ctDNA-Untersuchung neu geschaffen [760].

Die Richtlinie regelt die erforderlichen Nachweisgrenzen sowie die Fehlergrenzen für quantitative ctDNA-Tests. Quantitative Messverfahren zum Nachweis von ctDNA in zellfreien Körperflüssigkeiten müssen analytische Sensitivitäten $< 0,5 \%$ für das variante Allel (variant allele frequency, VAF) aufweisen. Für die Messung von ctDNA muss eine minimale Coverage von 3.000 erreicht werden. Die Impräzision darf 25 % nicht überschreiten. Die methodischen Nachweisgrenzen (limit of detection, LoD) sind im Befundbericht jeweils anzugeben. Daneben ist eine regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Ringversuchen vorgeschrieben. Die Teilnahmen müssen für targeted Mutationsanalysen 6-monatlich und für NGS-Testung jährlich erfolgen.

9 Adjuvante und neoadjuvante Therapie

9.1 Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

9.1.1 Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen

Voraussetzung für eine adjuvante Therapie ist definitionsgemäß die R0-Resektion des Primärtumors. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach qualitätsgesicherter Tumorresektion [761] ist die pathohistologische Stadienbestimmung, insbesondere die Bestimmung des pN-Status. Zur Festlegung von pN0 sollen 12 oder mehr regionäre 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, sind im Rahmen der Qualitätssicherung das Auftreten von Rezidiven, die Überlebensrate und 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 (ECOG)
- 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

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte baldmöglichst postoperativ eingeleitet werden.	
Level of Evidence 3b	[762] , [763] , [764]	
	Starker Konsens	

9.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 1b	In den randomisierten Studien wurde die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 8 Wochen eingeleitet.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Randomisierte Studien zu dieser Fragestellung existieren nicht, der Zeitraum ergibt sich aus der Tatsache, dass in randomisierten Studien die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 8 Wochen eingeleitet wurde. In einer retrospektiven Analyse von Kohortenstudien [\[765\]](#) wurde eine inverse Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Beginns einer adjuvanten Chemotherapie und dem Überleben berechnet. Dies wurde auch in einer anderen retrospektiven Analyse von Kohortenstudien [\[766\]](#) und in einer retrospektiven Registeranalyse bestätigt [\[767\]](#).

Eine kleine retrospektive Studie (n=186) weist darauf hin, dass der Beginn einer adjuvanten Therapie später als 60 Tage nach der Operation zu einem verschlechterten Gesamtüberleben führen kann [\[768\]](#). Diese wichtige Fragestellung wurde auch an 1.053 Pat. mit einem Stadium III Kolonkarzinom untersucht (OP 2000-2005) [\[769\]](#). Bei 648 Patienten (61 %) wurde die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 16 Wochen nach Operation begonnen. Patienten, die adjuvante Chemotherapie später als 12 Wochen nach der Operation erhielten, wiesen ein schlechtes sozioökonomisches Niveau und mehr Komorbiditäten auf. Patienten, die die adjuvante Chemotherapie 12 – 16 Wochen nach der Operation erhielten, hatten eine 1,4-fach erhöhte Mortalität verglichen mit solchen Patienten, die die Behandlung innerhalb von 8 Wochen nach Operation erhielten. Patienten, die die adjuvante Chemotherapie *nicht* innerhalb von 16 Wochen erhielten, hatten eine mehr als zweifach erhöhte Mortalitätsrate verglichen mit solchen Patienten, die die Therapie innerhalb von 8 Wochen erhielten. Die karzinom-spezifische Mortalität erhöhte sich in diesem Patientenkollektiv um 76 %.

In einer weiteren retrospektiven Analyse (1997-2012) wird untersucht, ob der Zeitpunkt des Beginns einer adjuvanten Therapie (< oder > 8 Wo.) oder eine erforderliche

Reoperation Einfluss auf die Prognose haben [770]. Eine erforderliche Nachoperation war ein wesentlicher Faktor für die Verschiebung einer adjuvanten Therapie (OR 2,3). Zwischen den Patienten, die keine adjuvante Therapieverzögerung, aber eine Nachoperation hatten, und den Pat., die weder eine adjuvante Therapieverzögerung noch eine Nachoperation hatten, bestand kein Unterschied im Überleben. Patienten, die eine adjuvante Therapieverzögerung ohne Nachoperation hatten, besaßen jedoch eine signifikant schlechtere Prognose als solche Pat., die weder eine adjuvante Therapieverzögerung noch eine Nachoperation hatten (Kolon: HR 1,16; Rektum: HR 1,17). Auch Patienten, die sowohl eine adjuvante Therapieverzögerung als auch eine Nachoperation hatten, hatten ein schlechteres Gesamtüberleben als solche Pat., die beides nicht hatten.

Eine Übersicht aus 30 Studien kommt zu dem Schluss, dass ein Beginn der adjuvanten Therapie > 8 Wochen postoperativ mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist (HR: 1.37; 95% CI: 1.27—1.48; $P < 0.01$). Es scheint keine Unterschiede im Gesamtüberleben zu geben zwischen einem Beginn ≤ 4 Wochen und 5 – 8 Wochen postoperativ. Im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie verbessert möglicherweise auch eine adjuvante Therapie, die 5 – 6 Monate postoperativ begonnen wird, die Prognose, allerdings in geringerem Umfang als bei einem Start < 8 Wochen [771].

9.1.2 UICC-Stadium III

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem R0 resezierten Kolonkarzinom im Stadium III sollte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	[772], [773], [774], [775]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In zahlreichen randomisierten Studien konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden [776], [777]. Meta-Analysen und gepoolte Analysen (Gill et al.) bei 3.303 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 zu einer signifikanten Prognoseverbesserung im Vergleich zur alleinigen Operationen führt [778], [779], [780], [781].

9.1.3 Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

9.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Allein aus Altersgründen sollte eine adjuvante Chemotherapie im Stadium III nicht unterlassen werden. Bei älteren Patienten soll ein guter Performancestatus, eine ausreichende Rekonvaleszenz und das Fehlen limitierender Komorbiditäten beachtet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Analysen einer kanadischen Datenbank mit Patienten (n=2.801) in Ontario aus dem Zeitraum 2002 – 2008 zeigen, dass Patienten im Alter von 70 – 79 Jahren zu 68 % und Patienten, die > 80 Jahre alt waren, immerhin noch zu 24 % im Stadium III eine adjuvante Therapie erhielten [782]. In dieser retrospektiven Analyse profitierten alle Altersgruppen von einer adjuvanten Chemotherapie. Allerdings war die Gabe einer adjuvanten Therapie mit dem Charlson Comorbiditäts-Index assoziiert, sodass nur „medizinisch“ fitte ältere Patienten eine adjuvante Therapie erhielten. Daten aus prospektiven randomisierten Studien zum Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie bei älteren Patienten sind durch kleine Fallzahlen in ihrer Aussagekraft limitiert. Grund hierfür ist, dass in den meisten Studien eine Altersbeschränkung als Einschlusskriterium vorlag. So konnten in die MOSAIC Studie keine Patienten > 75 Jahre eingeschlossen werden [783]. Die NSAPB C-07 Studie hatte zwar keine Altersbegrenzung, allerdings waren nur 396 der ursprünglich 2.409 Patienten älter als 69 Jahre. Daher muss bei der Frage nach dem Einfluss des Alters auf die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie auf gepoolte Analysen klinischer Studien zurückgegriffen werden. Gepoolte Analysen der NSABP-C08, XELOXA, X-ACT und AVANT Studien ergaben, dass in allen Altersgruppen eine Therapie mit FOLFOX/XELOX diskutiert werden kann [784]. Die Hazard Ratio für eine adjuvante Therapie mit Oxaliplatin erreichte bei Patienten > 69 Jahre 0,78 für das Gesamtüberleben, wohingegen die jüngeren Patienten mit einer HR von 0,62 einen deutlich höheren Benefit von der Oxaliplatin-haltigen Therapie hatten. Allerdings wiesen ältere Patienten eine höhere Rate an unerwünschten Nebenwirkungen auf. Vergleichbare Daten konnten in der NO16968 Studie eruiert werden. In einer explorativen Analyse war der Nutzen von XELOX gegenüber dem Vergleichsarm 5-FU/FA (Bolus-Regime) bei Patienten > 69 Jahre (n= 409 von 1888) nur teilweise nachweisbar [785]. So war die Hazard Ratio für das 7-Jahres OS bei > 69-Jährigen bei 0,91 (0,66-1,26) gegenüber 0,80 bei < 70-Jährigen. Dieser reduzierte Nutzen einer adjuvanten Therapie bei Älteren war auch in einer Analyse der ACCENT Datenbank zu sehen. Während die Gabe von Capecitabine ihre Effektivität auch bei Älteren zeigte, war die Kombination aus Fluropyrimidin mit Oxaliplatin bei Älteren nicht effektiv [786]. Das Lebensalter eines Patienten hat somit keinen alleinigen prädiktiven Wert [787].

Eine aktuelle Auswertung der IDEA/ACCENT Datenbanken aus 12 Studien mit 17909 Patienten, von denen 24 % älter als 70 Jahre waren, zeigt, dass bei älteren Patienten, die fit genug sind, an einer klinischen Studie teilzunehmen, sogar eine Oxaliplatin-basierte adjuvante Therapie durchführbar ist und die Zeit bis zum Tumorrezidiv ähnlich ist wie bei jüngeren Patienten (siehe unten [Empfehlung 9.10](#)), [788].

9.1.4 UICC-Stadium II

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	[789] , [790] , [791] , [792] , [793]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die ASCO Guideline gibt keine routinemäßige Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium IIA mit mindestens 12 tumorfreien Lymphknoten, ohne perineurale oder lymphovaskuläre Invasion, ohne schlechte Differenzierung und andere high risk Kriterien. Der Nutzen einer adjuvanten Therapie im UICC Stadium II ohne Risikofaktoren liegt absolut zwischen 2 – 5 % im 5-Jahresüberleben. 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 [\[794\]](#), [\[795\]](#), [\[796\]](#), [\[797\]](#). 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 5 Jahre krankheitsfreie Überleben (DFS) (72 vs. 76 %; $p=0.049$), aber nicht für das 5 Jahre Gesamtüberleben (80 vs. 81 %; $p=0.1127$) im Stadium II, wobei sich die Einzelstudien deutlich in den Therapiemodi unterschieden und kleine Patientenzahlen einschlossen [\[779\]](#). In einem Kollektiv von 43.032 Medicare Empfängern (> 66 Jahre; Stadium III 18.185 Pat., 57 % erhielten eine adjuv. Chemotherapie) besaßen im Stadium II 6.234 Pat. kein (19 % mit adjuv. Chemotherapie) und 18.613 Pat. mindestens ein prognostisch ungünstiges Kriterium (21 % mit adjuv. Chemotherapie). Die 5-Jahresüberlebensraten in diesen drei Gruppen betrugen 44 %, 69 % und 57 %. Während in beiden Stadium II Gruppen die Chemotherapie keinen Einfluss auf das Überleben hatte, verbesserte die Chemotherapie im Stadium III das Überleben signifikant (5-JÜLR: 48,9 % vs. 35,2 %) [\[798\]](#).

Die britische QUASAR-Studie ist die für diese Fragestellung größte publizierte Einzelstudie [\[799\]](#). 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 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, Folinsäuredosierung 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: In einer Untergruppenanalyse wurde über den Effekt einer adjuvanten postoperativen Chemotherapie (FOLFOX4 vs. LV5FU2) im Stadium II berichtet [800]. Für das Stadium II konnte weder eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens noch ein Überlebensvorteil 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 [801], [802], [803]. 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 [804], in jedem Fall sollten die Vorteile und Risiken einer solchen Therapie mit dem Patienten besprochen werden.

9.1.5 UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Im Stadium II kann in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-eintritt, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) oder bei Nachweis von ctDNA eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 3b	[805], [806], [807]	
	Starker Konsens	

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 [808], [809]. Eine 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) [810]. In der Studie von Moertel (n=318) besitzt die T4-Kategorie im Stadium II keine zusätzliche prognostische Bedeutung [801], wohl aber in der Studie von Burdy (n=108) [811], in der Erlanger Analyse (n=305) [808] und in der veröffentlichten Metaanalyse von Gill [779].

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 [812]. 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 ($p < 0.001$) [813]. Auch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten galt in mehreren Studien als ein unabhängiger prognostischer Faktor [803], [196]. So betrug bei 222 Patienten mit einem KRK im Stadium II die 5-Jahresüberlebensrate 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 [803]. Le Voyer (INT-0089, n=3.411) untersuchte Patienten im Stadium Dukes B2 oder Dukes C mit adjuvanter Therapie mit 5-FU, Folinsäure (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 [196]. In einer Untersuchung von 3592 Fällen mit kolorektalem Karzinom konnte eine englische Arbeitsgruppe [814] 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 [815] 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 das Kapitel „Chirurgie“ verwiesen. Zur möglichen Bedeutung eines ctDNA-Nachweises verweisen wir auf Kapitel 8.3.

In einer Studie, in denen Patienten mit Stadium II Tumoren und Hochrisiko-charakteristika eine kleine Untergruppe darstellten, konnte kein Benefit einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber der alleinigen operativen Therapie gezeigt werden [816]. 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 nicht-signifikanten Verbesserung des 10 J. krankheitsfreien Überlebens um 3,7 % Prozent-punkte führte. Es konnte auch keine signifikante Verbesserung des 10 J. Gesamtüberlebens erreicht werden (75,4 vs. 71,7 %). In der FOLFOX4 Gruppe verstarben 48 von 212 Patienten vs. 53 von 222 Patienten in der 5-FU/FS Gruppe [800]*.

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium II soll vor der Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie der Mikrosatellitenstatus bestimmt werden.	
Level of Evidence 3b	[817] , [818] , [819] , [820]	
	Starker Konsens	

9.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei nachgewiesener Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und/oder Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) sollte eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II nicht erfolgen.	
Level of Evidence 2a		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für eine Reihe der in [Empfehlung 8.7](#) genannten Prognoseparameter 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 [\[821\]](#), [\[822\]](#) als auch im Stadium II und III [\[779\]](#) als ein unabhängiger prognostischer Faktor gewertet. Hingegen zeigt eine Analyse von Hermanek, dass der Differenzierungsgrad nur in einer Untergruppe des Stadium III (jedes T N2 M0) eine zusätzliche prognostische Bedeutung besitzt [\[823\]](#).

Eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) kann in 10 – 15 % der sporadischen kolorektalen Karzinome nachgewiesen werden. Die Ergebnisse einer Untersuchung von 718 Patienten aus Italien zeigen, dass Patienten mit einem Mismatch Repair Protein (MMRP)-negativen Tumor eine bessere Langzeitprognose aufweisen als Patienten mit einem MMRP-positiven Karzinom. Dieser positive prognostische Effekt war sowohl im Stadium II als auch im Stadium III vorhanden (757). In einer ergänzenden Studie der PETACC-3-Studie (5-FU vs. FOLFIRI) wird analysiert, welchen Einfluss der Mikrosatellitenstatus auf die Prognose von Stadium-II/III-Tumoren hat (n=1.254 Pat.). Die Tumore wurden anhand von 10 Markern eingeteilt in MSI-hoch (MSI-H) (3 oder mehr Marker instabil) oder MS-stabil (MSS). Im Stadium II hatten Pat. mit MSI-H-Tumoren ein signifikant besseres RFS und OS als solche mit MSS-Tumoren (HR 0,26 und 0,16). Im

Stadium III war nur ein geringfügig verbessertes RFS zu verzeichnen (HR 0,67), aber kein signifikanter Einfluss auf das OS [824].

Zur Frage des Einflusses des MS-Status auf die Effekte einer adjuvanten Chemotherapie liegen auch nur retrospektive Analysen von prospektiven randomisierten Studien oder Registerauswertungen vor. Bei Patienten mit MMR-Protein-positiven Tumoren bewirkt die adjuvante Chemotherapie in der italienischen Studie eine Prognoseverbesserung [825]. In einer Arbeit von Sinicrope waren Mikrostelliteninstabilität und DNA Diploidie ebenfalls mit einer besseren Prognose assoziiert [826]. 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 MSI führte die adjuvante Chemotherapie eher zu einer Verschlechterung des Überlebens [687]. 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-Jahresüberlebensrate: 43 gegen 36 %), während in der chemotherapeutisch behandelten Gruppe die Patienten mit MSI-positiven Tumoren ein signifikant besseres Überleben aufwiesen [827]. Eine ergänzende Analyse von 5 prospektiven Studien ergab, dass MSI-Tumoren nach alleiniger Operation ein signifikant verbessertes DFS und einen Trend zu einem verbesserten OS aufweisen. Ein DFS-Benefit durch eine 5-FU basierte Therapie wurde in der Gruppe der MSI-Tumoren im Gegensatz zu der Gruppe mit MSS-Tumoren jedoch nicht beobachtet. Bei Patienten mit Stadium II MSI Tumoren führte die adjuvante 5-FU Therapie sogar zu einem reduzierten OS [828]. Auch in einer spanischen Studie (Stadium II/III) und in einer koreanischen Studie (Stadium II) profitierten Patienten mit MSI-Tumoren nicht von einer adjuvanten 5-FU Therapie [829], [830]. Im Gegensatz dazu führte die adjuvante Chemotherapie in einer retrospektiven australischen Studie zu einer Prognoseverbesserung auch bei MSI-Tumoren [831]. Auch in der PETACC-3-Studie wurde die Prognose von Patienten mit MSI-H-Kolonkarzinomen nicht durch den Therapiearm beeinflusst, d. h. in der Gruppe der 5-FU-therapierten Patienten behielten MSI-H-Tumore ihren prognostischen Vorteil im Vergleich zu MSI-L/S-Tumoren [824].

Die Daten der MOSAIC Studie (n=2.246) (FU/LV vs. FOLFOX) wurden ergänzend analysiert bezüglich der Effekte des Mismatch Repair Status (MMR) und der BRAF V600E-Mutation nach einem medianen Follow-up von 9,5 Jahren. Das 10J-OS betrug 79,5% in der FU/LV Gruppe vs. 78,4 % in der FOLFOX4 Gruppe im Stadium II (HR 1,00) und 59,0 % vs. 67,1 % im Stadium III (HR 0,80; p=0,016). Defektes MMR (dMMR) wurde bei 9,4 % der Studienpopulation nachgewiesen. Unter FOLFOX4 konnte kein signifikant verbessertes Überleben in der dMMR-Gruppe (Stadium II/III) nachgewiesen werden (HR 0,41; 95% CI:0,16-1,07) [800].

Eine Auswertung der US-amerikanischen National Cancer Database ergab keinen Benefit für eine adjuvante Therapie bei Patienten mit MSI-Tumoren im Stadium II [832].

Neuere Studien haben ergänzende Parameter untersucht:

- Immunhistochemische Analyse des CDX2-Genprodukts, einem Regulator der intestinalen Entwicklung. CDX2-negative Tumoren (6,9 % der KRK) wiesen in dieser retrospektiven Studie eine signifikant schlechtere Prognose auf. Auch im Stadium II zeigte sich eine deutliche Verbesserung des 5-J.-DFS bei CDX2-positiven (80-87 %) vs. negativen Tumoren (49 – 51 %). In der CDX2-negativen Gruppe (aus den Studien NCBI-GEO, NCI-CDP, NSABP C-07 und Stanford TMAD rekrutiert) erhöhte eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II gegenüber

der alleinigen Operation das DFS von 56 auf 91 %, im Stadium III von 37 auf 74 % [\[833\]](#)

- Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA). In der Gruppe, die postoperativ keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurde ctDNA postoperativ bei 14/178 Pat. (7,9 %) entdeckt, 11 (79 %) davon entwickelten ein Rezidiv nach einem medianen Follow-up von 27 Monaten. Ein Rezidiv trat nur in 16/164 Pat. (9,8 %) mit negativer ctDNA auf [\[834\]](#).
- Lokale Entzündung (gemessen am Schnitt als intratumorale chronische Zelldichte (CIC), Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen) und systemische Entzündung (gemessen im Blut als Neutrophilen-zu-Lymphozyten Verhältnis (NLR)) wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose bestimmt. Ein erhöhter CIC-Wert verbesserte das 5-J.-OS signifikant (niedrig: 69,7 %; hoch: 83,7 %), während ein hoher NLR-Wert das Überleben verschlechtert (niedrig: 82,5 %; hoch: 60,5 %) [\[835\]](#).

9.1.6 Chemotherapie-Protokolle

9.1.6.1 Stadium III

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

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten im Stadium III, die eine adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinom erhalten, soll eine Oxaliplatin-haltige Therapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[836] , [837] , [838] , [839]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Therapieschemata:

FOLFOX4: Folinsäure (FS) (200 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22-Stunden-Infusion; Tag 1 und 2) in Kombination mit Oxaliplatin (85 mg/m² als 2 Stunden Infusion; Tag 1), Wiederholung Tag 15. 1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen.

modifiziertes FOLFOX6 Schema: Oxaliplatin (85 mg/m² als 2 Stunden Infusion; Tag 1), Folinsäure (400 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1) + 5-FU (400 mg/m² i.v. Bolus, Tag 1; danach 2400 mg/m² kontinuierlich i.v. über 46 Stunden). 1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen.

XELOX/CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m² an Tag 1; Capecitabine 2x1.000mg/m²/Tag, Tag 1 – 14, Wiederholung Tag 22. 1 Zyklus umfasst 3 Wochen, insgesamt 8 Zyklen.

Durch die Kombination aus 5-FU und Folinsäure konnte in mehreren randomisierten Studien eine signifikante Senkung der Rezidivrate sowie eine Steigerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden [\[780\]](#), [\[776\]](#), [\[777\]](#).

Die MOSAIC-Studie (2.246 Patienten) verglich eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus 5-FU/FS (LV5/FU2) mit dem FOLFOX4 Schema (LV5FU2 + Oxaliplatin 85 mg/m²) alle 2 Wochen über 12 Zyklen. In dem Gesamtkollektiv führte die FOLFOX4 Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber der LV5FU2-Chemotherapie (73,3 vs. 67,4 %, p=0.003) (10 J Überleben) [\[800\]](#), [\[840\]](#)*. 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) (250 Todesfälle in der FOLFOX-Gruppe (n=672) vs. 293 Todesfälle in der 5-FU/FS Gruppe (n=675). 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) [\[800\]](#), [\[840\]](#), [\[841\]](#), [\[842\]](#)*.

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/m² in Woche 1, 3 und 5 im achtwöchentlichen Rhythmus (FLOX-Schema). In der FLOX-Gruppe 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 [843]. Bei der Auswahl ist das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der einzelnen Protokolle zu berücksichtigen. Aufgrund der höheren kumulativen Oxaliplatinosis in der MOSAIC-Studie liegt die Rate der beobachteten Grad 3-4 Neuropathien in der NSABP-Studie niedriger (12,4 vs. 8,4 %). In dem Bolus FLOX-Protokoll wurden jedoch Diarrhöen Grad 3 und 4 um das *Dreifache* häufiger als in dem infusionalen FOLFOX4-Protokoll beobachtet (38 vs. 10,8 %). Fünf Patienten (0,4 %) in der NSABP Studie starben innerhalb der ersten 60 Tage nach Beginn der Chemotherapie aufgrund einer Chemotherapie-induzierten Enteropathie [843]. 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. Dies erspart dem Patienten den 5-FU Bolus und den Pumpenwechsel an Tag 2 der FOLFOX4-Therapie.

Daten der NO16968 Studie (FU/LV vs. XELOX) zeigen nach einem Follow-up von fast 7 Jahren, dass die Addition von Oxaliplatin das 7 J.-OS von 67 auf 73 % verbessert. Somit bestätigt diese Langzeitanalyse, dass auch die Kombination der oralen Prodrug Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin einen Stellenwert in der adjuvanten Chemotherapie des Stadium III Kolonkarzinoms hat [785]. In einer Metaanalyse mit 8734 Patienten (NSABPC-08, XELOXA, X-ACT, und AVANT Studien) unterschieden sich das DFS und das OS nicht in Abhängigkeit von dem verabreichten Fluoropyrimidin (5-FU/Leucovorin vs. Capecitabin). In einer multivariaten Analyse bestätigten sich die Ergebnisse der MOSAIC-Studie, dass die Addition von Oxaliplatin zu einem Überlebensvorteil führt [844].

9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten im Alter über 70 Jahren sollte die Indikation für eine Oxaliplatin-haltige Therapie nur nach gründlicher Abwägung von Nutzen und Risiken gestellt werden.	
Level of Evidence 2b	[845], [846], [847], [848], [849]	
	Konsens	

Hintergrund

Obwohl 40 % aller KRK-Patienten über 75 Jahre alt sind, sind in den adjuvanten Therapiestudien nur zwischen 1 – 5 % der randomisierten Pat. ≥ 75 Jahre. Ob die adjuvante Chemotherapie einen positiven Effekt bei Pat. ≥ 75 Jahre hat, wurde anhand von 5489 Patienten mit einem UICC Stadium III KRK aus 4 Datenregistern analysiert. Der Einsatz

der adjuvanten Chemotherapie in diesem Alterskollektiv führte zu einem verbesserten postoperativen Überleben. Die Kombination aus 5-FU mit Oxaliplatin führte nur zu einem verbesserten Überlebenstrend (HR 0,84; CI 0,69-1,04; p=NS), entsprechend einer absoluten Verbesserung des Überlebens von 5 Prozentpunkten nach 3 Jahren. Eine ergänzende Analyse der Datenregister zeigt, dass unter Oxaliplatin bei älteren Pat. mehr Nebenwirkungen beobachtet werden. [850].

Retrospektive Analysen der MOSAIC Studie [783] untersuchten die Wertigkeit der Erweiterung der adjuvanten Therapie um Oxaliplatin auf die Endpunkte DFS (krankheitsfreies Überleben), TTR (Zeit bis zum Rezidiv) und OS (Gesamtüberleben) bei älteren Patienten. Einschränkend muss gesagt werden, dass in der MOSAIC Studie Patienten > 75 Jahre nicht eingeschlossen werden durften, sodass die Subgruppe der > 69-Jährigen in der MOSAIC Studie nur 315 Patienten, von insgesamt 2.246 Patienten umfasste. In dieser Subgruppenanalyse zeigte sich *kein Vorteil* für die Gabe von Oxaliplatin. Die HR für das OS lag mit 1.10 (95% CI 0.73-1.56) sogar auf der Seite für die alleinige 5-FU/FS Gabe. Für das DFS und TTR lag die HR mit 0.93 (95% CI 0.64-1.35) bzw. 0.72 (95%CI 0.47-1.11) allerdings wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht, was durch die kleine Fallzahl bedingt sein kann.

Eine ähnliche Studie zeigte bei Patienten > 69 Jahre in Bezug auf das DSF keinen Vorteil für die FLOX (5-FU Bolusregime plus Oxaliplatin) Therapie gegenüber der alleinigen FU/FS Gabe (HR 1,03; 95%CI 0,77-1,36; p= 0,87). Dies galt auch für das Gesamtüberleben (HR 1,18; 95%CI 0,86-1,62; p= 0.30). Dabei war die Oxaliplatin-Alters Interaktion auf das OS mit einem p-Wert von 0,0391 signifikant. 396 der ursprünglich 2409 Patienten waren älter als 69 Jahre. Diese Daten werden von kleineren retrospektiven Analysen unterstützt. Eine Arbeitsgruppe aus Dänemark konnte retrospektiv 191 Patienten >69 Jahre identifizieren, welche in einem Zentrum adjuvant mit einem Fluoropyrimidin (FP) oder mit FP plus Oxaliplatin behandelt wurden [851]. Auch hier war die Gabe von Oxaliplatin mit einem kürzeren DFS (HR 0,58, p=0,016) und kürzerem OS (HR 0,49; p=0,003) bei höherer Toxizität (HR=3,69; p=0,001) vergesellschaftet. Eine kanadische Auswertung konnte zeigen, dass bei 90 Patienten, welche > 65 Jahre alt waren, der Vorteil der adjuvanten Gabe von Oxaliplatin mit dem Alter abnimmt [852].

Die NO16968 Studie (FU/FS vs. XELOX) [785] konnte in der Subgruppenanalyse keinen negativen Effekt des Alters auf das DFS oder OS nachweisen. Inwieweit dies mit Capecitabine als Kombinationspartner zusammenhängt, ist unklar.

Eine gepoolte Analyse, welche die Frage nach Oxaliplatin bei älteren Patienten untersuchte [784] konnte nach Adjustierung für Komorbiditäten keinen negativen Effekt des Alters auf die Gabe von Oxaliplatin feststellen. Bei der Analyse von 904 Patienten aus den NSABP C-08, XELOXA, X-ACT, und AVANT Studie, welche entweder eine Fluoropyrimidin (FP) Monotherapie oder FP plus Oxaliplatin erhielten, war der Interaktionstest für Alter und Oxaliplatin in Hinblick auf das OS und das DFS negativ.

Eine aktuelle Auswertung der IDEA/ACCENT Datenbanken aus 12 Studien mit 17909 Patienten, von denen 24% älter als 70 Jahre waren, zeigt, dass bei einer infusionalen Therapie mit 5-FU, Leukovorin und Oxaliplatin oder einer Therapie mit Capecitabin und Oxaliplatin die Rate an frühen Behandlungsabbrüchen bei Patienten $\geq$ 70 Jahren höher war. Die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3 war ähnlich in den Altersklassen unter und über 70 Jahren, bis auf Diarrhoe und Neutropenie, die in der CAPOX Gruppe $\geq$ 70 Jahre häufiger auftraten. In der multivariaten Analyse war die Zeit bis zum Tumorrezidiv in den Gruppen unter und über 70 Jahre nicht unterschiedlich,

allerdings waren DFS, OS, Überleben nach Rezidiv und tumorspezifisches Überleben in der Gruppe > 70 Jahre kürzer [788].

Bei älteren Patienten, die fit genug sind, an einer klinischen Studie teilzunehmen, ist ein Oxaliplatin-basierte adjuvante Therapie durchführbar und die Zeit bis zum Tumorrezidiv ähnlich wie bei jüngeren Patienten.

Monotherapie mit Fluoropyrimidinen

9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 1b	[853], [854], [855], [856], [857], [858], [859]	
	Starker Konsens	

Orale 5-FU Prodrug: z. B. Capecitabin 2 x 1250 mg/m² 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 zu Gunsten 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) [860]. In einer Metaanalyse mit 8734 Patienten (NSABPC-08, XELOX, X-ACT, und AVANT Studien) unterschieden sich das DFS und das OS nicht in Abhängigkeit von dem verabreichten Fluoropyrimidin (5-FU/Leucovorin vs. Capecitabin) [844].

Auch wenn in einer randomisierten Studie mit UFT + Folinsäure versus 5-FU/FS [861] 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 [862], 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/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22 Stunden Infusion; Tag 1 und 2). 1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen.

- **5-FU/Folinsäure-Schema**

z. B. Folinsäure (FS) (500 mg/m² als 1 – 2 Stunden Infusion) plus 5-FU (2600 mg/m² als 24 Stunden Infusion) 1x pro Woche über 6 Wochen (Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36). Erneuter Beginn der Therapie in Woche 9 (Tag 50).

- **venöse 5-FU Dauerinfusion (PVI)**

z. B. 5-FU als Dauerinfusion über insgesamt 12 Wochen (300 mg/m²/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 [863], [864]*, [865], [866]. Ein Vergleich von 12 Wochen Therapie mit der « protracted venous infusion » (PVI) von 5-FU (300 mg/m² pro Tag) gegen ein sechsmonatiges MAYO-Schema zeigte keinen signifikanten Unterschied im rezidiv-freien Überleben (RFS) und im Gesamtüberleben bei geringerer Toxizität von PVI 5-FU [867]. Der Beginn der adjuvanten Chemotherapie innerhalb eines Zeitraums von 8 Wochen nach Operation zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil [868]. Die optimale Dauer der Chemotherapie beträgt 6 Monate [865], [869], [870].

9.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Monoklonale Antikörper oder Irinotecan sollen in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[871], [872], [873]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine adjuvante Therapie mit einem irinotecanhaltigen Protokoll ist auf Basis der vorliegenden Daten aus Phase III Studien nicht zu empfehlen [874], [875], [876].

Mehrere Studien haben den Stellenwert der monoklonalen Antikörper in der adjuvanten Situation untersucht. In der N0147 Studie wurden Patienten (N=1863) mit KRAS Wildtyp Tumoren entweder mit mFOLFOX6 oder mit mFOLFOX6 + Cetuximab adjuvant behandelt (12 Zyklen alle 2 Wo.). Nach einem Follow-up von 28 Monaten konnte kein positiver Effekt durch die zusätzliche Cetuximab Therapie belegt werden: weder das DFS (74,6 vs. 71,5 %) noch das Gesamtüberleben (87,3 vs. 85,6 %) unterschieden sich. In der Cetuximab Gruppe wurde eine signifikant erhöhte Toxizität beobachtet. In der

Subgruppe der über 70-jährigen führte die Addition von Cetuximab zu einem deutlich verschlechterten DFS (86,2 vs. 72,5 %). [877]. Auch in der PETACC-08 Studie führte die Addition von Cetuximab zur FOLFOX4 Chemotherapie nicht zu einer Verbesserung der onkologischen Ergebnisse [878].

In der NASABP-Studie C-08 wurde das modifizierte FOLFOX6-Schema (12 Zyklen alle 2 Wochen) mit FOLFOX6 + Bevacizumab verglichen. Bevacizumab wurde für insgesamt 1 Jahr gegeben. In die Studie wurden Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II oder III (75 %) aufgenommen. Der Anteil der über 70-jährigen Patienten lag bei nur 15,1 %. Nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren zeigte sich in dieser Studie keine signifikante Verbesserung des DFS nach zusätzlichem Einsatz des Antikörpers (75,1 vs. 77,9 %), auch nicht bei getrennter Auswertung für das Stadium II und Stadium III. Das Gesamtüberleben in beiden Gruppen war vergleichbar [879]. In der AVANT-Studie (n=3.451) wurde ein ähnliches Therapiedesign wie in der NSABP-C-08-Studie eingesetzt. Der primäre Endpunkt war das DFS. Als zusätzlicher 3. Therapiearm wurde in dieser Studie XELOX plus Bevacizumab getestet. In den mit Bevacizumab behandelten Gruppen traten mehr schwerwiegende Nebenwirkungen auf als in der alleinigen FOLFOX-Gruppe (25,5 % vs. 20 %). Innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Therapie verstarben 2 Patienten in der FOLFOX-Gruppe, 4 Patienten in der FOLFOX4-plus-Bevacizumab-Gruppe und 6 Patienten in der XELOX-plus-Bevacizumab-Gruppe. Das DFS wurde durch die zusätzliche Gabe von Bevacizumab nicht verbessert. Im Gesamtüberleben wurde sogar ein negativer Einfluss der Bevacizumab-Therapie beobachtet (HR für Bevacizumab-FOLFOX4 vs. FOLFOX4 1,27 (p=0,02), Bevacizumab-XELOX vs. FOLFOX4 1,15 (p=0,21)) [880]. In der großen QUASAR 2 Studie wurden zwei Therapiegruppen miteinander verglichen, nach kurativer Therapie eines Stadium II mit Hochrisikocharakteristika oder Stadium III Kolonkarzinom (Capecitabine versus Capecitabine plus Bevacizumab). Nach einem medianen Follow-up von 4,92 J. bestand kein Unterschied im 3-Jahres-DFS (75,4 vs. 78,4 %) [881].

Die Intensivierung der postoperativen Chemotherapie mit Hilfe einer Antikörpertherapie gegen den EGFR oder VEGF bringt im Vergleich zur alleinigen Kombinationschemotherapie keine Verbesserung des Überlebens. Monoklonale Antikörper haben somit keinen Stellenwert in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms.

9.1.6.2 Stadium II

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Wenn bei Patienten mit Stadium II Tumoren eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wird, sollten Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[845] , [837]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt bisher keine Hinweise dafür, dass die Addition von Oxaliplatin zu einer höheren Effektivität der adjuvanten Therapie im Stadium II führt (siehe [Kapitel 9.1.4](#)). Zur Frage der Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie mit dem FOLFOX4-Schema im Stadium II und bei älteren Pat. (70-75 J., N=315) wurden Subgruppenanalysen der MOSAIC-Studie durchgeführt. In die MOSAIC-Studie wurden 2.246 Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms im Stadium II (N=899) oder III aufgenommen und postoperativ entweder mit LV5/FU2 oder FOLFOX4 für 12 Zyklen adjuvant behandelt. Hochrisiko-Stadium II war definiert als: T4 Tumor, Tumor-Perforation, Ileus, schlechter Differenzierungsgrad, Veneninvasion oder weniger als 10 Lymphknoten untersucht. Für das gesamte Stadium II Kollektiv brachte die zusätzliche Oxaliplatingabe keine Verbesserung des DFS oder des Überlebens. Dies galt auch für die Subgruppe der Hochrisikotumore und die Gruppe der älteren Patienten [\[783\]](#). Dies wurde auch in der Langzeitanalyse der MOSAIC Studie für das Hochrisiko-Stadium II bestätigt: Die Addition von Oxaliplatin führt nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber einer LV5/FU2-Chemotherapie [\[800\]](#).

Die ASCO Guideline stellt fest, dass es auch bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II mit Risikofaktoren keine ausreichende Evidenz für den routinemäßigen Einsatz von Oxaliplatin in Kombination mit Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie gibt. Exploratorische Analysen der MOSAIC-Studie zeigen lediglich einen signifikanten Benefit bei der Zeit bis zum Rezidiv, nicht aber beim Langzeitüberleben bei der Hinzunahme von Oxaliplatin [\[832\]](#).

Für das orale 5-FU Prodrug Capecitabine, liegen keine randomisierten Untersuchungen für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II vor. Im Stadium II liegt eine höhere Medikamenten-Noncompliance vor als im Stadium III [\[882\]](#).

9.1.6.3 Dauer der adjuvanten Therapie

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A/B	Empfehlungsgrad A: In der adjuvanten Situation soll die akkumulierende (Neuro-)Toxizität engmaschig gegen den therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Empfehlungsgrad B: Bei niedrigem Rezidivrisiko (T1-3 N1) sollte deshalb eine 3-monatige oxaliplatin-haltige Therapie nach dem CAPOX/XELOX-Schema durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	[883], [884], [885], [886]	
	Starker Konsens	

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit hohem Risiko (T4 oder N2-Kategorie) sollte weiterhin eine Oxaliplatin-basierte Therapie (FOLFOX Schema über 6 Monate oder CAPOX über 3 Monate Schema) geplant werden.	
Level of Evidence 1b	[883], [884], [885], [886]	
	Konsens	

Hintergrund

Zur Dauer der adjuvanten Chemotherapie wurde auf dem ASCO Kongress 2017 die prospektive, planmäßig gepoolte Analyse von 6 randomisierten Phase III Studien (SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80702, IDEA France, ACHIEVE, HORG; n=12.834 Pat., medianes Follow-up 39 Mo.) der IDEA („International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy“) vorgestellt [887]. Diese Studie wurde anschließend voll publiziert [888]. Diese Studie war darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit einer 3-monatigen vs. 6-monatigen adjuvanten FOLFOX/CAPOX Chemotherapie zu zeigen. Die Nicht-Unterlegenheit wurde angenommen, wenn das 95 % Konfidenzintervall (CI) der Hazard Ratio (HR) unter 1,12 lag. 40 % der Pat. erhielten CAPOX. Es muss betont werden, dass keine Randomisierung zwischen einer CAPOX- oder FOLFOX-Therapie stattfand. Der primäre Endpunkt war das 3-Jahre-krankheitsfreie-Überleben (3.-J.-DFS). Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor [889].

Eine Grad 3/4-Neurotoxizität trat signifikant seltener nach 3 als nach 6 Monaten auf (FOLFOX: 3 % vs. 16 %; CAPOX: 3 % vs. 9 %). Die 3-J.-DFS-Rate betrug 74,6 % (3 Mo.) vs. 75,5 % (6 Mo.) im Gesamtkollektiv (HR 1,07; 95 % CI 1,00-1,15), so dass der primäre

Endpunkt des Nachweises der Nichtunterlegenheit, der ein oberes Konfidenzintervall (95 % CI) von (maximal) 1,12 als „nicht unterlegen“ definiert hatte, verfehlt wurde.

Die 3 Mo. vs. 6 Mo. DFS-HRs lagen bei 1,16 (1,06-1,26) für FOLFOX und bei 0,95 (0,85-1,06) für CAPOX. Somit ergibt sich eine Unterlegenheit einer dreimonatigen FOLFOX-Therapie, während sich für das CAPOX-Schema eine Nicht-Unterlegenheit einer dreimonatigen CAPOX Therapie im Vergleich zu einer sechsmonatigen CAPOX Therapie ergab.

Die 3 Mo. vs. 6 Mo. DFS-HRs lagen bei 1,01 (0,90-1,12) in der T1-3N1 Subgruppe und bei 1,12 (1,03-1,23) für die T4 oder N2 Subgruppen. Die Nicht-Unterlegenheit wurde somit nicht für die Gesamtstudie, aber für die Subgruppe im Stadium T1-3 N1 unter 3 Monate CAPOX Therapie gezeigt. Das 3-J.-DFS (%) zwischen 3 und 6 Monaten Therapie lag in den verschiedenen Untergruppen bei:

N1: 79,7 vs. 80,8 %

N2: 61,6 vs. 61,8 %

T1-3: 79,0 vs. 79,3 %

T4: 58,1 vs. 61,4 %

T1-3N1: 83,1 vs. 83,3 %

T4 oder N2: 62,7 vs. 64,4 %

Die Daten in der N2 Untergruppe unterscheiden sich somit nicht, sodass hier auch eine Therapieverkürzung diskutiert werden kann.

Der Hauptkritikpunkt an den IDEA-Daten liegt in der Heterogenität der 6 Einzelstudien und der Tatsache, dass Ergebnisse nur für Subgruppen signifikant waren. In der französischen Unterstudie [890] bestand eine Überlegenheit des 6-Monate-Regimes, allerdings wurden nur 10 % der Patienten mit CAPOX behandelt. Auch in der TOSCA-Studie [891] schnitten 6 Monate Chemotherapie besser als 3 Monate ab (Power noch 72 % anstatt 80 %). In die SCOT-Studie [892] wurden auch Rektumkarzinome und Hochrisiko-Stadium-II-Kolonkarzinome aufgenommen. Wie schwierig die Entscheidungsfindung auch unter den Autoren der IDEA-Studie sein kann, zeigt die ausgiebige Diskussion der Ergebnisse in der Arbeit von Sobrero et al. 2018 [893]. Eine einheitliche Entscheidung zu einer Therapieverkürzung bei einer N2-Kategorie war hier nicht vorhanden.

Auf dem ASCO Kongress 2017 wurden auch die Daten einer großen Registerstudie aus Korea (n=61.315; Stadium II: 20.525; Stadium III: 25170) vorgestellt [894]. Hier erwies sich im Gegensatz zu der IDEA-Studie die adjuvante Chemotherapie < 3 Mo. beim Kolonkarzinom als signifikant schlechter, es wurde zusätzlich auch noch der härtere Endpunkt OS statt DFS angegeben (HR FOLFOX/CAPOX 2,15; HR FL/CAP 3,72).

Die finale Analyse der IDEA-Datenbank mit einem medianen Follow-up von 72,3 Monaten zeigte ein 5-Jahres-Überleben von 82,4 % für die 3-monatige und 82,8 % für die 6-monatige adjuvante Chemotherapie (HR 1,02, 95% KI 0,95-1,11, Nicht-Unterlegenheits-FDRadj p=0,058). In der CAPOX-Gruppe lag das 5-Jahres-Überleben bei 82,1 % bzw. 81,2 % (HR 0,96 [0,85-1,08]); Nicht-Unterlegenheits-FDRadj p=0,033) und in der FOLFOX-Gruppe bei 82,6 % bzw. 83,8 % (HR 1,07 [0,97-1,18]; Nicht-Unterlegenheits-FDRadj p=0,34). Damit ist die Nicht-Unterlegenheit von 3 Monaten vs. 6 Monaten adjuvanter Chemotherapie im Stadium III bzgl. Gesamtüberleben nicht gezeigt mit einer absoluten Differenz von 0,4 %. Dieser Unterschied sollte im Gespräch mit den

Patienten in einen klinischen Kontext gestellt werden angesichts der deutlichen Reduktion von Toxizität bei einer 3-monatigen Therapie [\[889\]](#).

9.2 Neoadjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine neoadjuvante/perioperative Chemotherapie mit FOLFOX oder CAPOX kann beim lokal fortgeschrittenen, Mismatch-Repair-profizienten (pMMR) und/oder Mikrosatelliten-stabilen Kolonkarzinom nach Diskussion im Tumorboard durchgeführt werden. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "Schlüsselfrage Nr. 7"	
Level of Evidence 2	[895] , [896]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Unterschiedliche Studien zeigen für die neoadjuvante/perioperative gegenüber der alleinigen adjuvanten Therapie einen Vorteil hinsichtlich R0 Resektionsrate (94 % vs. 89 %, $p=0.001$) sowie des 2-Jahres-rezidivfreien Überlebens (16,9 % vs. 21,5 %; HR 0.72; 95 % KI 0.54-0.98; FoxTrot [\[896\]](#)). Durch die neoadjuvante Therapie scheint es nicht zu einer Erhöhung der perioperativen Morbidität zu kommen.

Folgende Überlegungen führen zur „kann“ Empfehlung: Der Endpunkt der FoxTrot Studie war ungewöhnlich, nämlich die Rezidivrate zum Zeitpunkt 2 Jahre. Die meisten Studien verwenden das krankheitsfreie Überleben. Die FoxTrot-Studie berücksichtigt nicht die Ergebnisse der IDEA-Studie, die zeigen, dass für 60 % der Patienten im Stadium III mit einem T1-3/N1 Tumor eine dreimonatige adjuvante Therapie ausreichend ist (s.o.). Auch das CT-basierte präoperative Staging der T-Kategorie beim Kolonkarzinom ist aktuell nicht optimal und bedingt in etwa 25 % der Fälle eine Übertherapie. Eine Verbesserung des Überlebens durch eine neoadjuvante Therapie konnte bisher in randomisierten Studien nicht gezeigt werden. In der PRODIGE 22 Studie lag die 3-Jahres-Überlebensrate im (perioperativen) experimentellen Arm bei 90,3 % und im Kontrollarm bei 90,4 %, das 3-Jahres DFS war im experimentellen Arm mit 76,8 % vs. 69,2 % numerisch besser (HR 0.94, 95 % KI 0.51-1.73; [\[895\]](#)).

Eine Propensity-Score Matched Analyse der National Cancer Database bei lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom (cT4bM0) konstatiert eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate bei neoadjuvanter/perioperativer Therapie (61 % vs. 42 %, $p<0.001$) neben einer höheren R0 Resektionsrate und einer geringeren medianen Zahl an positiven Lymphknoten [\[897\]](#). Die verwendeten Protokolle sind ausschließlich Fluoropyrimidine/Oxaliplatin basiert.

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine neoadjuvante Immuntherapie kann beim lokal fortgeschrittenen, Mikrosatelliten-instabilen/Mismatch Repair-defizienten (dMMR) Kolonkarzinom nach Diskussion im Tumorboard durchgeführt werden. Siehe Supplement v3.0_Evidenzbericht und Appendix, Evidenztabelle "Schlüsselfrage Nr. 7"	
Level of Evidence 3	[898] , [899]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Während eine neoadjuvante Chemotherapie bei Mikrosatelliten-instabilen/Mismatch Repair defizienten Kolonkarzinom wenig effektiv ist, werden für eine Immuntherapie in allerdings kleinen Studien deutliche Effekte gesehen. Eine Metaanalyse mit 10 Artikeln und 113 Fällen von dMMR kolorektalen Karzinomen zeigte pCR-Raten von 44,6 %, eine MPR Rate von 63,8 %, eine ORR von 88,9 % und R0 Resektionsraten von 98,5 %. Beim Kolonkarzinom eingesetzte Immuntherapeutika waren Nivolumab plus Ipilimumab, Avelumab, Toripalimab und Camrelizumab [\[899\]](#). Insgesamt ist die Fallzahl noch vergleichsweise klein und fokussieren als Endpunkt v.a. auf die pCR-Rate. In einer Phase II Studie mit insgesamt 115 Patienten mit lokal fortgeschrittenen, dMMR-Kolonkarzinomen wurden präoperativ 2 Dosen von Nivolumab (3 mg/kg) an Tag 1 und Tag 15 und eine Dosis Ipilimumab (1 mg/kg) an Tag 1 verabreicht. 6 Wochen nach Studieneinschluss wurden die Patienten operiert. 111 Patienten wurden in die Effektivitätsauswertung einbezogen. Ein pathologisches Ansprechen zeigten 109 Patienten, davon 105 (95 %) mit ≤ 10 % residualen vitalen Tumorzellen. Bei 68 % der Patienten lag ein komplettes pathologisches Ansprechen vor. Beim aktuellen Follow-up von 26 Monaten gibt es kein Rezidiv. Grad 3 oder 4 immunvermittelte Nebenwirkungen traten bei 5 Patienten auf, führten aber nicht zu einem Therapieabbruch [\[898\]](#).

9.3 Perioperative und organerhaltende Therapie beim Rektumkarzinom

9.3.1 Präambel

Beim Rektumkarzinom in den **UICC-Stadien I-III** stehen prinzipiell die folgenden Therapieoptionen zur Verfügung:

- alleinige Operation (lokale Exzision, LE, totale/partielle mesorektale Exzision, TME/PME, multiviszzerale Resektion en bloc)
- neoadjuvante Chemotherapie
- neoadjuvante Kurzzeit-Radiotherapie oder Radiochemotherapie (RT/RChT)
- totale neoadjuvante Therapie (TNT)

- organerhaltende Strategien (Watch&Wait, W&W, LE) bei kompletten oder nahezu kompletten Therapieansprechen (cCR/ncCR) auf RT/RChT/TNT bzw. auf eine Immuntherapie (bei MSI-h).

Die Auswahl der situativ besten Therapie sollte abhängig von Therapiezielen sowie klinischen, bildgebenden und molekularen Faktoren getroffen werden. Bei kurativ weitgehend gleichwertigen Alternativen rücken dabei klinisch-funktionale Ausgangsbedingungen (z. B. Schließmuskelfunktion), Komorbiditäten sowie Präferenzen der Pat. zu therapeutischen Begleiterscheinungen und Beschwerdebildern im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung in den Fokus.

Folgenden klinische und bildgebende Faktoren sind für Therapieempfehlungen in besonderem Maße zu berücksichtigen (siehe [Abbildung 6](#)):

- Lage des aboralen Tumorrandes gemäß UICC-Definition [\[900\]](#) im unteren (0 – < 6 cm)/mittleren (6 – < 12 cm)/oberen Rektumdrittel (12 – 16 cm), gemessen ab Analrand mit der starren Rektoskopie (siehe auch Fußnote*)
- cT/N-Subkategorien (cT1 mit/ohne Risikofaktoren; T3a-d; N1,2; laterale Lymphknoten außerhalb Mesorektum)
- Radiale Entfernung des Tumors von der mesorektalen Faszie (MRF, ≤ 1 mm definiert als „mrCRM+“) sowie Befall extramuraler Gefäße (EMVI+) in der MRT-Bildgebung
- MSI-Status

Option Organerhalt

Wird nach RT/RChT/TNT eine (nahezu) klinische Komplettremission (cCR, ncCR) festgestellt, ist der Verzicht auf die sofortige radikale Resektion zugunsten einer W&W-Strategie/LE mit Salvage-Operation erst bei Nachweis eines erneuten lokalen Tumorstadiums („local re-growth“) eine valide therapeutische Option. Prinzipiell sind dabei zwei klinische Szenarien zu unterscheiden:

- W&W/LE nach **neoadjuvant intendierter „Standard“-RT/RChT/TNT** mit sehr gutem Therapieansprechen und Nachweis einer cCR, ncCR zum Zeitpunkt der eigentlich geplanten radikalen Resektion.
- W&W/LE nach **intensivierter (und/oder bei früheren Tumorstadien applizierter) RT/RChT/TNT** mit dem expliziten Ziel der Steigerung der Rate der (n)cCR und intendiertem Verzicht auf die radikale Resektion.

Eine W&W/LE-Option sollte nur in erfahrenen Zentren (z.B. zertifizierten Darmzentren) mit besonderer Expertise in der multimodalen Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Rektumkarzinoms angeboten und durchgeführt werden. Voraussetzung ist die umfängliche Aufklärung der Patientin/des Patienten zum Risiko-/Nutzenverhältnis dieses Vorgehens. W&W-Optionen erfordern eine engmaschige, strukturierte, interdisziplinäre Nachsorge/Surveillance insbesondere bezüglich des Lokalbefundes unter Einbindung der Chirurgen/nach dem Tabelle 16 als internationalen Expertenkonsens beschriebenen Algorithmus [\[605\]](#).

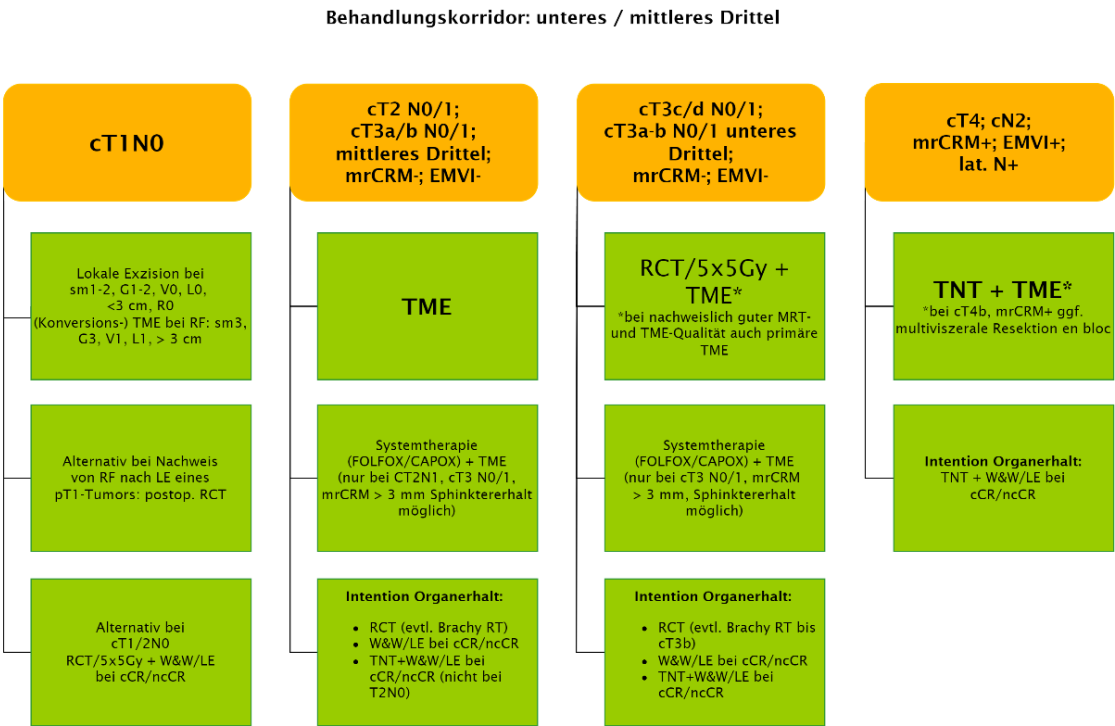
*Fußnote: Insbesondere im nordeuropäischen und amerikanischen Raum sind auch Intervalle von 0 cm bis 5 cm, > 5 cm bis 10 cm und > 10 cm bis 15 cm gebräuchlich. Darüber hinaus hat eine internationale Arbeitsgruppe den sogenannten "Sigmoid-take off als" im MRT sichtbare Grenze zwischen Rektum und Sigmoid definiert, der mittlere Abstand vom Analrand betrug dabei 12,6 cm [\[901\]](#). Um eine Standardisierung in

Deutschland zu gewährleisten, soll die im Text genannte UICC-Definition im Geltungsbereich dieser Leitlinie verwendet werden.

Tabelle 16: Nachsorge/Surveillance-Intervalle und empfohlene Untersuchungen bei W&W-Option zur Beurteilung des Lokalbefundes. Die erste Response-Beurteilung findet in der Regel 6 – 8 Wochen nach Abschluss der RT/RChT/TNT statt.

Jahr	Rektal-digitale Untersuchung	Rektoskopie	MRT-Becken
1	3 – 4x	3 – 4x	3 – 4x
2	3 – 4x	3 – 4x	3 – 4x
3	2x	2x	2x
4	2x	2x	2x
5	2x	2x	2x

9.3.2 **Neoadjuvante und organerhaltende Therapie im unteren und mittleren Rektumdrittel (MSS)**



Die Therapiealternativen unter den (orange unterlegten) Tumorstadien beschreiben einen **Behandlungskorridor**. Die Reihenfolge impliziert keine Präferenz!

Abbildung 6: Überblick des Behandlungskorridors bei Rektumkarzinomen (MSS) im unteren

und mittleren Drittel (die Reihenfolge impliziert keine Präferenz)

9.18	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Eine Alternative zur totalen mesorektalen Exzision als Komplettierung nach initialer lokaler Exzision eines <i>high-risk</i> pT1-Tumors stellt die postoperative Radiochemotherapie dar.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Frage der postoperativen RChT anstelle der Komplettierungs-TME bei frühen Rektumkarzinomen liegen zwei systematische Reviews vor: Borstlap et al. identifizierten 14 Studien mit 405 Patienten, die nach LE eines pT1/2-Tumors eine adjuvante RChT und 7 Studien mit 130 Patienten, die in dieser Konstellation eine Komplettierungs-TME erhielten. Als primärer Endpunkt wurde die Lokalrezidivrate ausgewertet. Diese lag für pT1-Tumore nach adjuvanter RChT bei 10 % (95% CI, 4-21) und für pT2-Tumore bei 15 % (95% CI, 11-21). Die korrespondierenden Raten nach Komplettierungs-TME waren mit 6% (95% CI, 3-15) und 10 % (95% CI, 4-22) etwas niedriger. Wegen der Heterogenität der eingeschlossenen Studien ist ein direkter Vergleich methodisch jedoch nicht möglich [902]. Die Analyse von Oostendorp et al. beschreibt 73 Studien mit insgesamt 4674 Patienten, die nach LE eines pT1-2-Tumors entweder keine weitere Therapie, eine Komplettierungs-TME oder eine adjuvante RChT erhielten. Bei „high-risk“ pT1-Tumoren (hier definiert als zumindest einer der folgenden Faktoren: L1, G3, sm3, Budding, R1) lag die Lokalrezidivrate bei 13,6 % (95% CI, 8-22) ohne weitere Therapie, bei 4,1 % (95% CI, 1.7-9.4) nach Komplettierungs-TME, und bei 3,9 % (95% CI 2-7.5) nach adjuvanter RChT [903]. Für pT2-Tumoren wurden entsprechend Lokalrezidivraten von 28,9 %, 4 %, und 14,7 % errechnet. Auf Grundlage dieser beiden Metaanalysen kann eine adjuvante RChT als eine Alternative zur Komplettierungs-TME bei high-risk pT1-Tumoren, jedoch nicht bei pT2-Tumoren gelten. Vergleichende Studien zu funktionellen Endpunkten und der Lebensqualität liegen allerdings nicht vor, sodass akute und chronischen Toxizitäten der RChT und operationsbezogene Morbiditäten (evtl. auch die Notwendigkeit eines definitiven Stomas) im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung abzuwägen sind.

9.19	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Alternativ zur primären Resektion – insbesondere bei notwendiger Exstirpation mit Sphinkterverlust – kann bei cT1-„High-Risk“- oder cT2N0-Tumoren die Radiotherapie mit 5x5 Gray oder die Radiochemotherapie gefolgt von lokaler Exzision oder Watch&Wait bei Erreichen einer (nahezu) klinischen Komplettremission durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die niederländische CARTS-Studie war eine prospektive, multizentrische Phase 2-Studie für Pat. mit cT1-3N0M0 Rektumkarzinomen bis 10 cm ab Anokutanlinie. Erreichten die Patienten nach neoadjuvanter RChT (50.4 Gy; simultan Capecitabine) klinisch eine ycT0-2 Kategorie, wurde eine transanale, endoskopische Mikrochirurgie (TEM) durchgeführt. Von 55 inkludierten Patienten (cT1: 10, cT2: 29, cT3: 16) konnte bei 47 (85 %) ein ycT0-2 erreicht und eine TEM durchgeführt werden, bei 8 Patienten war nach initialer TEM wegen ypT2-3, ypN+ oder R1-Resektion eine Komplettierungs-TME nötig. Bei einem medianen Follow-up von 53 Monaten entwickelten 4 der 47 Patienten mit RChT und TEM ein intraluminales Rezidiv, das mittels Salvage-TME kurativ behandelt werden konnte. Insgesamt konnte somit bei 35 der 55 Patienten (64 %) ein Organerhalt mittels RChT und TEM erreicht werden. Die Gesamt-Lokalrezidivrate betrug nach 5 Jahren 7,7 %, das krankheitsfreie Überleben 82 % und das Gesamtüberleben 83 % [904]. Die Beurteilung der Lebensqualität (EORTC QLQ CR38) zeigte für Patienten nach RChT und TEM verglichen mit den Ausgangswerten vor Therapie eine signifikante Verbesserung bezüglich der Symptomatik Blut/Schleim im Stuhl, aber auch eine höhere Rate an Angst/Sorge („anxiety score“). Nach RChT und TEM hatten 22 % (7/32 TEM-Patienten mit Angaben zu diesem Endpunkt) kein „Low anterior resection syndrom“ (LARS), 28 % (9/32) ein „minor LARS“ und immerhin 50 % (16/32) ein „major LARS“ [905].

Die randomisierte TREC-Studie verglich bei Patienten mit cT1-2N0M0 (< 3 cm) Rektumkarzinom die primäre TME (n=28) mit einer Vorbestrahlung von 5x5 Gray gefolgt von TEM (n=27). Bei Nachweis von Risikofaktoren (RF; > 3 cm, G3, L1, V1, R1, sm3) im TEM-Präparat war eine Komplettierungs-TME vorgesehen. Der primäre Endpunkt war die kumulative Randomisierung nach 12, 18 und 24 Monaten (*feasibility study*). Im experimentellen Arm konnte bei 19 Patienten (70 %) ein Organerhalt erreicht werden, das krankheitsfreie und Gesamt-Überleben nach 3 Jahren war im Vergleich zur primären TME nicht unterschiedlich. Die funktionellen Ergebnisse und die Lebensqualität (EORTC QLQ C30 und CR29) zeigten für den experimentellen Arm für multiple Items Vorteile in der Intention-to-treat-Analyse [906]. Die derzeit noch laufende, randomisierte STAR-TREC-Studie prüft für cT1-3bN0M0-Rektumkarzinome (< 4 cm) die Radiotherapie mit 5x5 Gy versus die RChT mit Capecitabin. Bei Erreichen einer klinischen Komplettremission (Woche 16 – 20) ist eine W&W-Strategie vorgesehen, bei inkompletter Remission eine TEM (mit Komplettierungs-TME bei ypT2/3).

9.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei cT2N0/1-Tumoren des unteren/mittleren Drittels und cT3a/bN0/1-Tumoren des mittleren Drittels (alle mrCRM-, EMVI-) soll über folgende Behandlungsalternativen aufgeklärt werden (Reihenfolge impliziert keine Präferenz): • Tiefe anteriore Resektion/totale mesorektale Exzision (TAR/TME) • Neoadjuvante Systemtherapie (FOLFOX-/CAPOX) gefolgt von obligater TAR/TME (nur bei cT2N1, cT3N0/1, Abstand zur mesorektalen Faszie > 3 mm, sphinktererhaltend operabel) • Kurzzeit-Radiotherapie/Radiochemotherapie gefolgt von TAR/TME oder Watch&Wait/lokale Exzision bei Nachweis von (nahezu) klinischer Komplettremission • Radiochemotherapie + Brachytherapie oder totale neoadjuvante Therapie (nicht bei cT2N0) mit Watch&Wait/lokaler Exzision bei Nachweis von (nahezu) klinischer Komplettremission	
	Starker Konsens	

9.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Tumorstadium cT3c-dN0/1 im mittleren und unteren Drittel sowie cT3a-bN0/1 im unteren Drittel (alle mrCRM-, EMVI-) soll über folgende Behandlungsalternativen aufgeklärt werden (Reihenfolge impliziert keine Präferenz): • Kurzzeit-Radiotherapie/Radiochemotherapie gefolgt von tiefer anteriorer Resektion/totaler mesorektaler Exzision (TAR/TME) oder Watch&Wait/lokale Exzision bei Nachweis von (nahezu) klinischer Komplettremission • Bei cT3c-dN0/1, mrCRM-, EMVI-, im mittleren Drittel kann bei nachweislich guter MRT- und TME-Qualität auch die primäre TAR/TME erfolgen • Neoadjuvante Systemtherapie (FOLFOX-/CAPOX) gefolgt von obligater TAR/TME (Abstand zur mesorektalen Faszie > 3 mm, sphinktererhaltend operabel) • Radiochemotherapie + Brachytherapie (nur bis cT3b) oder totale neoadjuvante Therapie (nicht bei cT2N0) mit Watch&Wait/Lokaler Exzision bei Nachweis von (nahezu) klinischer Komplettremission	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Primäre tiefe anteriore Resektion/Totale mesorektale Exzision (TAR/TME)

Rektumkarzinome im UICC-Stadium I des mittleren/unteren Drittels haben nach primärer TAR mit adäquater TME niedrige Lokalrezidivraten (< 3 %). Eine neoadjuvante RT/RChT ist daher bei diesem Tumorstadium nicht indiziert (Ausnahme: intendierter Organerhalt, siehe [Empfehlung 9.19](#)). Auch bei cT1/2-Tumoren mit bildgebend fraglichem cN+ (formal also UICC-Stadium III) ist die primäre TAR/TME zur Vermeidung einer potentiellen „Überbehandlung“ bei bekannt niedriger Sensitivität und Spezifität

der MRT/Endosonographie zur Identifikation metastatisch befallener Lymphknoten eine valide Option. Als weiteres Selektionskriterium für eine TAR/TME kann bei wand-überschreitenden cT3-Tumoren im mittleren Drittel die Infiltration ins perirektale Fettgewebe herangezogen werden. Bei in der Dünnschicht-MRT bestimmter radialer Tumorfunktion unter 5 mm (cT3a/b) und ausreichendem Abstand zur mesorektalen Faszie ist bei adäquater TME ein dem Stadium I vergleichbares Lokalrezidivrisiko anzunehmen, sodass in dieser Konstellation auf eine neoadjuvante Therapie verzichtet werden kann, wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. tiefliegender Tumor, N2-Lymphknotenbefall, EMVI+, mrCRM+) vorliegen und eine nachvollziehbar hohe Qualität der MRT sowie der TME-Chirurgie am Zentrum gegeben ist. Im Rahmen der MERCURY-Studie wurde die Vorhersage der Tumorfunktion am zirkumferentiellen Resektionsrand nach primärer Resektion mithilfe der Dünnschicht-MRT mit einem negativen prädiktiven Wert von 94 % etabliert [907]. Prospektiv erhobene Nachsorgedaten dieser Studiengruppe konnten zeigen, dass Pat., die eine negative CRM-Vorhersage im MRT aufwiesen (Tumor >1 mm entfernt von mesorektaler Faszie), bei denen der Tumor die Rektumwand nicht mehr als 5 mm überschritt (cT3a,b), keine extramurale vaskuläre Invasion (EMVI) aufwies sowie den intersphinkteren Spaltraum nicht infiltrierte, eine Lokalrezidivrate von lediglich 3,3 % nach primärer TAR/TME unabhängig vom Nodalstatus aufwiesen [908].

Dieses Konzept wurde von der deutschen, multizentrischen Observationsstudie (OCUM) aufgegriffen, bei der die MRT-bestimmte Tumorfunktion der MRF als Entscheidungskriterium für eine neoadjuvante RChT zugrunde gelegt wurde. Pat. mit cT2-4N0-2M0-Tumoren im mittleren/oberen Rektumdrittel erhielten nur dann eine neoadjuvante RChT, wenn der Tumorabstand ≤ 1 mm zur MRF betrug, ansonsten wurde primär operiert. Im unteren Rektumdrittel (< 6 cm ab ano) erhielten alle Pat. mit cT3-4-Tumoren eine neoadjuvante RChT. Insgesamt wurden 1099 Pat. mit Tumoren in den UICC-Stadien I-III bis 16 cm ab Anokutanlinie eingeschlossen (von denen 884 protokollgemäß behandelt wurden; 530, 60 %, wurden primär operiert; 354, 40 %, erhielten eine neoadjuvante RChT). Die kumulative Lokalrezidivrate nach 5 Jahren betrug 2,9 % (95% CI, 1,3-4,5) für die primär operierten Pat. und 5,7 % (95% CI, 3,2-8,2) für die vorbehandelten Pat. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren war 75% (95% CI, 71,3 – 78,7) und 61,4 % (95% CI, 56,3-66,5). Die Subgruppenanalyse für Tumoren im klinischen Stadium II und III des mittleren und unteren Rektumdrittels (n=570) ergab für 257 Pat. mit MRT-Niedrigrisiko-Charakteristik nach primärer Operation eine kumulative 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 3,8 % (95% CI, 1,4-6,2). Im Vergleich betrug die kumulative 5-Jahres-Lokalrezidivrate für die 271 Pat. mit MRT-Hochrisikocharakteristik nach neoadjuvanter RChT und Operation 5,9 % (95% CI, 3,0-8,8) [909].

Neoadjuvante Chemotherapie und TAR/TME

In der amerikanischen PROSPECT-Studie waren Patienten mit a priori niedrigem Lokalrezidivrisiko (cT2N1, cT3N0/1, radialer Abstand zur mesorektalen Faszie > 3 mm) eingeschlossen, die sich aufgrund der Tumorumlage für eine schließmuskelerhaltende Operation eignen mussten. Die Tumoren lagen überwiegend im mittleren Drittel (63 %), 15 % im unteren Drittel, 20 % im oberen Drittel. Die Randomisierung erfolgte in einen Arm mit neoadjuvanter Chemotherapie (n=585; 6 Zyklen modifiziert FOLFOX6 alle 2 Wochen) mit nur selektivem Einsatz der RChT (im Falle von < 20 % Tumoransprechen oder < 5 Zyklen mFOLFOX6) und einen Arm mit genereller neoadjuvanter RChT (n=543; 50,4 Gy in 28 Fraktionen, simultan infusionales 5-FU oder Capecitabin). Nach obligat erfolgter radikaler Operation (kein W&W vorgesehen) war die weitere adjuvante Chemotherapie in beiden Armen freigestellt. Der primäre Endpunkt war die Nichtunterlegenheit in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (Hazard Ratio für

Rezidiv oder Tod < 1,29). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten führten beide Therapiearme zu einer exzellenten lokalen Tumorkontrolle (< 2 % Lokalrezidive) sowie einem nahezu identischen krankheitsfreien Überleben (HR 0,92; 90,2 % CI 0,74–1,14; $p=0,005$ für Nichtunterlegenheit) und Gesamtüberleben (89,5 % vs. 90,2 % nach 5 Jahren). Unterschiede traten allerdings in Art und Ausprägung von Nebenwirkungen auf. Diese waren unter neoadjuvanter FOLFOX-Chemotherapie ausgeprägter (CTCAE v4: Grad 3-4: 41 % vs. 22,8 % unter neoadjuvanter RChT) und betrafen insbesondere die Neutropenie sowie Neuropathie, während eine Diarrhö häufiger im RChT-Arm auftrat [910]. In einer Begleitpublikation zu *Patient-reported outcomes* berichteten die Pat. während der Therapie sowie 1 Jahr nach Operation von einem unterschiedlichen Beschwerdebild: Unter neoadjuvanter Chemotherapie waren u.a. Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Sensibilitätsstörungen und Depression/Ängstlichkeit ausgeprägter, während Durchfall häufiger bei der neoadjuvanten RChT berichtet wurde. Ein Jahr nach Operation waren in beiden Armen die akut beklagten Beschwerden rückläufig und keine Symptome wurden (von > 15 % der Pat.) mehr als „ausgeprägt“ beschrieben. Bezüglich Fatigue, Neuropathie und Sexualfunktion berichteten bestrahlte Pat. zu diesem Zeitpunkt allerdings über mehr Beschwerden. Die generelle Lebensqualität (HRQL) war in beiden Armen 1 Jahr nach Operation identisch [911].

Eine asiatische Phase-3-Studie (CONVERT) verglich bei Pat. mit cT2N+/cT3-4aN0-2-Rektumkarzinomen bis 12 cm ab Anokutanlinie mit bildgebend freier MRF eine neoadjuvante Chemotherapie (4 Zyklen CAPOX) mit einer neoadjuvanten RChT (50 Gy in 25 Fraktionen, simultan Capecitabin). Nach TME in beiden Armen erfolgte eine adjuvante Chemotherapie mit 4 bzw. 6 Zyklen CAPOX. Der primäre Endpunkt war das lokoregionär rezidivfreie Überleben. Im RChT-Arm wurde ein 3-Jahres lokoregionär rezidivfreies Überleben von 93 % angenommen; Nicht-Unterlegenheit war erreicht, wenn das obere Limit des 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls der HR für den primären Endpunkt 1,6 nicht übersteigt; 663 Patienten wurden eingeschlossen, 589 erhielten eine protokollgemäße Therapie. Die Anzahl an T4a-Tumoren lag bei 26 %, 41 % der Tumore lag im unteren Drittel. Somit waren in der CONVERT-Studie auch Patienten mit im Vergleich zur PROSPECT-Studie höherem Lokalrezidivrisiko eingeschlossen. Eine erste Analyse zeigte eine pCR-Rate von 11 % nach Chemotherapie und 13,8 % nach RChT ($p=0,33$), die Rate an perioperativ erkannter distanter Metastasierung betrug 0,7 % vs. 3,1 % ($p=0,03$). Grad 3 – 4 Akuttoxizität (CTCAE, v4) trat bei 12,3 % im bzw. 8,3 % ($p=0,11$) der Patienten auf [912]. Langzeitergebnisse nach einem medianen Follow-up von 48 Monaten sind bislang nur als Abstract publiziert [913]. Die Nicht-Unterlegenheit der neoadjuvanten Chemotherapie bezüglich des lokoregionär rezidivfreien Überlebens wurde formal zwar nicht bestätigt (3-Jahre: 96,3 % vs. 97,4 % nach RChT; HR 1,08, 95% CI, 0,46–2,54), die Lokalrezidivraten sind aber in beiden Armen niedrig und das 3-Jahres krankheitsfreie Überleben (89,2 % vs. 87,9 %; HR 0,88, 95% CI 0,54–1,44, $p=0,62$) nahezu identisch. Höhergradige Langzeittoxizität Grad 3 – 4 (3,3 % vs. 4,5 %) zeigte zwischen den beiden Armen keine signifikanten Unterschiede, eine Grad 2-Toxizität (15,7% vs 24,7 %) trat nach RChT signifikant häufiger auf ($p=0,007$).

Neoadjuvante Radio-(chemo-)therapie gefolgt von LE

Die französische GRECCAR 2-Studie war eine prospektive, multizentrische Phase 3-Studie, die Pat. mit initialen cT2/3N0-1 Tumoren, (≤ 4 cm, bis 8 cm von der Anokutanlinie) nach gutem Ansprechen (residueller Tumor ≤ 2 cm) 6-8 Wochen nach RChT (50 Gy, simultan Capecitabine) in eine LE- versus TME-Gruppe randomisierte. In der LE-Gruppe war protokollgemäß eine (Komplettierungs-)TME vorgesehen, falls der

Tumor histopathologisch als ypT2-3 oder R1 beschrieben wurde. Von 186 eingeschlossenen Pat. wiesen 148 (80 %) eine gutes Therapieansprechen auf, 145 wurden randomisiert (74 im LE-Arm, 71 im TME-Arm). In LE-Arm erhielten 26/74 Patienten (35 %) eine TME-Komplettierungsoperation. Als primärer Endpunkt wurde eine Kombination aus den Ereignissen: Tod, Rezidiv (Lokalrezidiv oder Fernmetastasen), chirurgische Komplikationsrate (Grad III-IV nach Dindo-Klassifikation) und schwere Nebenwirkungen 2 Jahre nach Randomisation (anale Inkontinenz, Impotenz, definitives Kolostoma) gewählt. Ein oder mehrere dieser Ereignisse wurde in der Intention-to-treat-Analyse nach 2 Jahren bei 41/73 Patienten (56 %) in der LE-Gruppe und bei 33/69 Patienten (48 %) in der TME-Gruppe beobachtet (HR 1.33; 95% CI 0.62-2.86, $p=0.43$). Dabei traten insgesamt keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes zwischen den beiden Randomisierungsgruppen auf, wobei insbesondere die Subgruppe von Patienten mit TME-Komplettierungsoperation nach LE im Summscore von chirurgischen Komplikationsraten und Nebenwirkungen nach 2 Jahren besonders schlecht abschnitt (29 % nach LE, 38 % nach TME, 78 % nach LE plus TME, $p=0.0001$). Bei einer Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 60 Monaten zeigten beide Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede zu onkologischen 5-Jahres-Endpunkten (LE-Arm vs. TME-Arm: lokale Rezidivrate 7 % vs. 7 %, Fernmetastasenrate 18 % vs. 19 %, Krankheitsfreies Überleben 70 % vs. 72 %, Gesamtüberleben 84 % vs. 82 %) [914], [915].

Für cT2-3a/bN0M0-Rektumkarzinome bis 10 cm ab Anokutanlinie liegt eine randomisierte Studie (TAU-TEM-Studie) zur Frage der primären TME versus neoadjuvanter RChT (50,4 Gy, simultan Capecitabine) gefolgt von LE vor. Als primäre Endpunkt ist die Nicht-Unterlegenheit der RChT + LE versus primärer TME bezüglich der Lokalrezidivrate (< 10 % des einseitigen oberen Limits des 95% CI als Nicht-Unterlegenheitskriterium) definiert. Eine erste Analyse dieser Studie bezüglich früher Endpunkte zeigte eine signifikante Reduzierung der postoperativen Morbidität (alle Grade nach der Clavien-Dindo) bei 17/82 Pat. (20,7 %) nach CRT + LE vs. 41/81 Patienten (50,6 %) nach primärer TME (95% CI, 42.9-16.7, $p<0.001$). Die akute Toxizität der CRT über alle Grade lag bei 24/81 Pat. (29,6 %), Grad 3-Toxizität war auf 3 Pat (4 %) beschränkt [916]. Langzeitergebnisse stehen noch aus.

Ein systematischer Review liegt zur Frage primäre TME versus CRT/RT + LE für cT2-3N0M0 Tumore nach PRISMA mit insgesamt 4 randomisierten Studien vor (insgesamt 462 Pat.; 205 RChT, 27 RT, 230 primäre TME). Die Rate an Komplettierungs-TME betrug nach neoadjuvanter Therapie und LE 22,3 %. Die operative Komplikationsrate nach Clavien-Dindo zeigte nach neoadjuvanter Therapie und LE eine signifikante Reduzierung von $\leq$ Grad 3a Morbidität (OR 0.45; 95% KI 0.24-0.85, $p=0.01$) und $>$ Grad 3a Morbidität (OR 0.45; 95% KI 0.21-0.95, $p=0.04$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren konnte bei 75,4 % ein dauerhafter Organerhalt nach neoadjuvanter Therapie und LE erreicht werden. Das krankheitsfreie (HR 1.19, 95% KI 0.95-1.49, $p=0.13$) und Gesamtüberleben (HR 0.94, 95% KI 0.72-1.23, $p=0.63$) unterschied sich nicht [917].

Radiochemotherapie und Watch&Wait

Die Option einer W&W-Strategie bei Erreichen einer klinischen Komplettremission (cCR) wurde erstmalig 2004 durch die klinische Forschergruppe um A. Habr-Gama aus Brasilien beschrieben. Erreichten Pat. mit resektablen, distalen Rektumkarzinomen (0 – 7 cm von der Anokutanlinie, cT2-4N0/+) 8 Wochen nach Abschluss einer RChT eine cCR, wurden diese nicht primär operiert, sondern engmaschig nachgesorgt. Von 265 in dieser monozentrischen Studie untersuchten Patienten erreichten 71 (26,8 %) eine

cCR. Das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben dieser 71 Patienten betrug nach 5 Jahren 92 % und 100 %; drei Patienten entwickelten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 57 Monate Fernmetastasen und nur zwei Patienten ein endorektales Rezidiv, das kurativ durch eine Salvage-Operation behandelt werden konnte [918]. Mittlerweile liegen mehrere populationsbezogene und multizentrische Datensammlungen zur W&W-Strategie für Patienten mit cCR vor. Das britische „OnCoRe“ (*Oncological Outcomes after Clinical Complete Response in Patients with Rectal Cancer*)-Projekt berichtete von 129 Patienten., die eine cCR nach RChT (45 Gy, simultan Fluorouracil-basierte Chemotherapie) erreichten und eine W&W-Strategie wählten. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten entwickelten 44 Patienten (34 %) ein Lokales Tumorwiederwachstum („re-growth“), das bei 41 ohne gleichzeitige Fernmetastasen einer kurativen Salvage-Operation zugeführt werden konnte. In einer Propensity-Score Kohorten-Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 3-Jahres-Krankheitsfreien Überlebens und des 3-Jahres-Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Kohorte von nach T-Kategorie, Alter und Performance-Status gematchten, aber operierten Patienten; das kolostomiefreie Überleben war in der W&W-Gruppe signifikant besser [919].

Die größte populationsbezogene Datensammlung, die *International W&W Database (IWWD)*, fasst die Ergebnisse von 880 Patienten mit initialer cCR nach neoadjuvanter RChT aus 47 Institutionen und 15 Ländern zusammen [920]. Bei deutlicher Heterogenität der eingeschlossenen Patienten, der verwendeten neoadjuvanten Therapie-Regime, der Intervalle bis zum Restaging, der verwendeten Diagnostik, der Kriterien zur Definition einer cCR sowie der Nachsorgeintervalle wird bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,3 Jahren von einem lokalen Tumorwachstum („local regrowth“) von global 25,2 % nach 2 Jahren berichtet (213/880 Pat); 95 % dieser Rezidive waren in der Rektumwand lokalisiert und 88 % wurden innerhalb der ersten beiden Jahre diagnostiziert. Bei 148/213 Pat (69 %) mit local regrowth waren die Ergebnisse der Salvage-Operation dokumentiert: 46 Patienten (31 %) erhielten eine LE (mit nachfolgender TME bei 13 Pat) und insgesamt 115 Pat. (78 %) erhielten eine TME (bei 7/115, 6,1 %, fand sich dabei ein positiver Resektionsrand). Die Rate an Fernmetasen war mit 8 % gering, das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben mit 94 % und 85 % nach 5 Jahren günstig. Weitere Auswertungen der IWWD ergaben, dass die (konditionale) Wahrscheinlichkeit für eine lokale Kontrolle (kein „local regrowth“ in den 2 Folgejahren) für Pat. mit anhaltender cCR nach 1 Jahr 88,1 %, nach 3 Jahren 97,3 %, und nach 5 Jahren 98,6 % betrug, sodass von den Autoren gefolgert wurde, dass sich die Intensität der Nachsorge nach 3 Jahren für Patienten mit anhaltender cCR reduzieren lässt [921]. Im erweiterten IWWD-Datensatz wurden auch Pat. verglichen, die schon beim ersten Re-staging eine cCR (n=608) erreichten versus Patienten, die zunächst eine ncCR aufwiesen, die sich im Weiteren zu einer cCR (n=402) entwickelte [922]. Für beide Kollektive betrug die Rate an Organerhalt nach 2 Jahren 78 % bzw. 79 %; das Metastasen-freie und Gesamtüberleben war identisch. Das Ereignis „local regrowth“ stellte in der Auswertung der IWWD allerdings einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Fernmetastasierung dar [923].

Systematische Reviews und Meta-Analysen von retro- und prospektiven Studien zur W&W-Strategie bei cCR beschreiben gepoolte „Local Re-growth“-Raten von 15,7 % nach 2 Jahren [924] und 21,6 % nach 3 Jahren. Diese konnten überwiegend einer Salvage-Operation zugeführt werden (95,4 % bei Dossa, 2017; 88 % bei Dattani, 2018). Die Inzidenz von Fernmetastasen ist in diesen Meta-Analysen übereinstimmend gering (gepoolt 6,8 % nach 3 Jahren bei [925]). Der Vergleich von Pat. mit cCR und W&W-Strategie mit operierten Pat. zeigt in einer Meta-Analyse (1254 Pat. aus 14 retrospektive

Serien) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens nach 5 Jahren [926].

Vergleiche zur globalen Lebensqualität und zu funktionellen Ergebnissen nach W&W versus radikaler Operation liegen derzeit nur begrenzt vor. Eine retrospektive Analyse aus Holland mit 41 W&W-Patienten, die mit 41 operierten Patienten nach RChT gematched wurden, beschreibt bessere funktionelle Ergebnisse hinsichtlich Kontinenz, Defäkation, Miktion, und Sexualität sowie eine global bessere Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in der W&W-Gruppe [927]. Das Dutch Watch-and-Wait Consortium berichtet über Lebensqualität und funktionelle Ergebnisse (EORTC-QLQ-C30, -CR38, -CR29) von 2 prospektiven Kohorten-Studien mit insgesamt 278 Patienten nach initialer (n)cCR und W&W-Strategie. Von diesen 278 Patienten konnte bei 221 (80 %) eine anhaltende cCR erreicht werden, 18 (6 %) wurden lokal exzidiert und 39 (14 %) erhielten eine Salvage-TME. Nach 24 Monaten gaben 24,9 % der Pat. mit anhaltender cCR ein „major LARS“ an, 19,1 % hatten eine moderate urogenitale Dysfunktion; 31,8 % der Männer gaben eine erektile Dysfunktion an. Die Sexualfunktion bei Frauen nahm über den Beobachtungszeitpunkt ab. Nach LE war „major LARS“ signifikant häufiger (55,6 %) und nach TME eine Vielzahl von QoL-Subskalen schlechter [928].

Intensivierte Radio(chemo-)therapie und W&W/LE

Mehrere prospektive Phase 2/3 Studien haben Strategien zur Pat.-Selektion und zur Intensivierung der RChT untersucht mit dem Ziel, die Rate an (n)cCR und konsekutivem **W&W** zu steigern. Diese Strategien umfassen (1) eine Selektion von Pat. mit frühen Tumorstadien mit a priori höherer Wahrscheinlichkeit auf ein komplettes Ansprechen (z. B. cT2/cT3a), (2) eine Eskalation der Bestrahlungsdosis und/oder (3) eine Kombination der Radiotherapie mit systemisch effektiverer Chemotherapie, inklusive Addition einer Induktions- oder konsolidierenden Systemtherapie vor oder nach RChT.

Von der Arbeitsgruppe um Appelt wurde eine prospektive Phase-2-Observationsstudie mit dem expliziten Ziel der Steigerung der cCR durchgeführt. Das Protokoll sah die Dosisescalation im Bereich des Primärtumors auf 60 Gy mittels perkutaner Strahlentherapie (2 Gy Einzeldosis, simultan Tegafur-Uracil) und nachfolgend eine Aufsättigung um weitere 5 Gy mittels Brachytherapie vor. Insgesamt 40 der 51 auswertbaren Pat. (78 %) mit cT2-3N0-1-Tumoren im unteren Rektumdrittel erreichten 6 – 8 Wochen nach Abschluss dieser intensivierten RChT eine cCR und wurden einer W&W-Strategie zugeführt. Die kumulative Inzidenz an „local regrowth“ lag nach zwei Jahren (medianes Follow-up: 24 Monate) bei 25,9 %; alle Pat. mit „local regrowth“ konnten einer kurativen R0-Salvage-TME zugeführt werden. Der mediane Wexner-Score für Pat. mit W&W betrug 0 (= keine Inkontinenz). Als hauptsächliche Spätnebenwirkung (CTCAE v4) trat bei 21 von 27 W&W-Pat. (78 %) nach einem Jahr rektale Blutungen auf, die allerdings nur bei 2 Pat. Grad 3 erreichten [929].

Das Konzept eines Brachytherapie-Boostes zur Dosiserhöhung mit konsekutiv intendiertem Organerhalt wurde nachfolgend in einer randomisierten Phase-3-Studie (OPERA) getestet. Eingeschlossen waren Patienten mit cT2-3b-Tumoren des unteren/mittleren Rektums mit einem maximalen Durchmesser von < 5 cm. Bildgebend lag entweder eine cN0-Situation oder suspekte LK mit maximal 8 mm Durchmesser vor. Randomisiert wurde in eine Gruppe A, die eine RChT (1.8 Gy bis 45 Gy, simultan Capecitabin) gefolgt von perkutanem Boost (1.8 Gy bis 9 Gy, n=69) erhielt, oder eine Gruppe B (n=72), die vor (bei Tumoren < 3 cm) oder nach identischer RChT mittels intrakavitärer Kontaktbrachytherapie (3 × 30 Gy Oberflächendosis mit dem Papillon-Applikator innerhalb von 4 Wochen) behandelt wurden. In Woche 14 nach

Therapiebeginn erfolgte die Response-Beurteilung mittels Endoskopie und MRT: 58 % (Gruppe A) und 81 % (Gruppe B) erreichten eine (n)cCR. Eine LE/TME erfolgte bei 20/39 Pat. in Gruppe A und bei 7/13 in Gruppe B. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten betrug die 3-Jahres-Rate an Organerhalt ohne TME in Gruppe A 59 % (95% CI, 48-72) und in Gruppe B 81 % (95% CI, 72-9, $p=0.0026$). Für die Subgruppe von Pat. mit Tumoren < 3 cm betrug der Organerhalt nach 3 Jahren in Gruppe A 63 % und in Gruppe B 97 % (HR 0.07, 95% CI, 0.01-0.57, $p=0.012$). Insgesamt war bei 19/113 Pat. (17 %) ohne initiale TME ein lokales Wiederwachstum aufgetreten; eine Salvage-TME erhielten 13 (68 %), eine LE 3 (16 %, 2 davon mit anschließender TME), 4 Pat. lehnten eine Operation ab. Spätnebenwirkungen (CTC-AE v4.03) traten insbesondere als Grad 1-2 rektale Blutung innerhalb der ersten beiden Jahre auf; diese waren in Gruppe B (37/59 Pat. ohne TME, 63 %) signifikant häufiger als in Gruppe A (5/43 Pat. ohne TME, 12 %, $p<0.001$). Der LARS-Score zur Beurteilung der Stuhlinkontinenz wurde bei 86 Pat. ohne TME und zumindest einjährigem Follow-up bestimmt. Ein „major LARS“ (Score 30 oder mehr) wurde bei 7/34 Pat. (21 %) in Gruppe A, und bei 9/52 Pat. (17 %, $p=0.55$) in Gruppe B beschrieben [930].

Zur Frage des Organerhalts nach TNT bei lokal fortgeschrittenen, tiefsitzenden Tumoren im UICC-Stadium II/III, die nach chirurgischer Einschätzung einer abdominoperinealen Resektion oder einer tiefen anterioren Resektion mit koloanaler Anastomose bedürfen, liegt eine randomisierte Phase-2-Studie aus Amerika vor (OPRA). Diese untersuchte die optimale Sequenz der TNT bezüglich krankheitsfreien Überleben (primärer Endpunkt) und Organerhalt („TME-free survival“, sekundärer Endpunkt). Die Pat. erhielten randomisiert entweder 4 Monate Induktionstherapie mit CAPOX/FOLFOX gefolgt von einer RChT (2Gy bis 50 Gy + 4-6 Gy Boost, simultan infusionales 5-FU oder Capecitabin) oder eine RChT gefolgt von identischer Konsolidierungs-Chemotherapie. Für Pat. mit (n)cCR nach TNT war eine W&W/LE-Strategie vorgesehen. Die kumulativen Toxizitäten waren zwischen den Gruppen statistisch nicht unterschiedlich, das krankheitsfreie Überleben (3-Jahre: 77 % bzw. 78 %) und das Metastasen-freie Überleben (3-Jahre: 82 % und 84 %) unterschieden sich ebenfalls nicht. Das „TME-free survival“ zeigte allerdings mit 59 % vs. 43 % nach 3 Jahren einen signifikanten Vorteil ($p=0.007$) für die Sequenz RChT gefolgt von Konsolidierungstherapie [931]. Bei insgesamt 75/225 Pat. (33 %) trat unter W&W ein „local regrowth“ auf, der bei 62 (83 %) mittels Salvage-TME und bei 5 (7 %) mittels LE behandelt wurde (6 lehnten Operation ab, 1 Tumorprogress). Langzeitdaten mit einem medianen Follow-up von mittlerweile über 60 Monaten bestätigen weiterhin den signifikanten Vorteil dieser TNT-Sequenz bezüglich des Endpunktes Organerhalt („TME-free Survival“: 54 % vs. 39 % nach Induktionstherapie gefolgt von RChT, $p=0.012$) [932].

Zusammenfassend sollten für die Aufklärung W&W/LE nach RT/RChT/TNT versus primärer TME, bzw. TME nach präoperativer Therapie u. a. folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Eine W&W-Strategie muss mit einer engmaschigen Nachsorge zur möglichst frühzeitigen Detektion eines „local regrowth“ einhergehen (siehe auch Präambel) und erfordert eine hohe Compliance von Seiten der Patienten. Dabei soll auch die höhere Anzahl diagnostischer Maßnahmen (körperliche Untersuchung, Endoskopie, MRT), deren inhärente Risiken sowie eine eventuell daraus resultierende psychische Belastung angesprochen werden.
- Insbesondere bei frühen Karzinomen, die durch eine primäre TME onkologisch adäquat behandelt werden können, muss die Behandlungszeit von ca. 10 – 14 Tagen (Chirurgie) und ggf. 5 Tagen Stoma-Rückverlegung gegenüber

einer längeren, im Falle der TNT bis zu 6 Monate währenden Therapie mit ihren spezifischen Nebenwirkungen dargestellt werden.

- Wird eine Salvage-TME bei unzureichendem Ansprechen oder bei „local re-growth“ nötig, addieren sich u. U. die spezifischen Morbiditäten und funktionellen Einschränkungen der Vortherapie und der Salvage-Operation.

9.22	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Vorliegen mindestens eines der Risikofaktoren: cT4; cN2; mrCRM+; EMVI+; Befall lateraler Lymphknoten soll eine totale neoadjuvante Therapie (mögliche Therapieschemata siehe Hintergrundtext) erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[13] , [933] , [934] , [935] , [936]	
	Starker Konsens	

9.23	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Im Rahmen der totalen neoadjuvanten Therapie (TNT) kann die Radiotherapie entweder als Radiochemotherapie oder als 5x5 Gy erfolgen. Die Dauer der Konsolidierungsschemotherapie (CAPOX oder FOLFOX) sollte, wenn nicht klinische Erwägungen dagegensprechen, zwischen 3 und 4,5 Monate betragen. Der Stellenwert von Irinotecan im Rahmen einer TNT ist derzeit nicht einzuordnen, da Vergleichsstudien von FOLFIRINOX und FOLFOX in diesem Therapie-Setting fehlen. Bei Erreichen einer (nahezu) klinischen Komplettremission nach TNT kann eine W&W/LE-Strategie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die RAPIDO-Studie verglich die TNT (RT mit 5x5 Gy gefolgt von 4.5 Monaten FOLFOX oder CAPOX und TME in Woche 22 – 24) mit einer neoadjuvanten Capecitabin-basierenden RChT gefolgt von TME und optionaler postoperativer Chemotherapie mit CAPOX/FOLFOX. Eingeschlossen waren Patienten mit MRT-definierter „high-risk“-Situation (mindestens eines der Kriterien musste erfüllt sein: T4, mrCRM+, N2, EMVI+, Befall lateraler Lymphknoten). Der primäre Endpunkt war das "*Disease-related treatment failure*" (*DrTF*), definiert als Auftreten von Fernmetastasierung, Lokalrezidiv, kolorektalem Zweittumor oder therapie-assoziiertem Tod. Insgesamt begannen 901 Patienten die Therapie, 826 wurden reseziert. Akuttoxizität Grad ≥ 3 (CTCAE, v4) trat im TNT-Arm bei 48 %, im RChT-Arm bei 25 % der Pat. auf. Die chirurgischen Komplikationsraten nach Clavien-Dindo waren nicht signifikant unterschiedlich. Die pathologische Komplettremissionsrate (pCR) lag mit 28,4 % im TNT-Arm signifikant höher als nach RChT (14,3 %, $p < 0,001$). Nach einem medianen Follow-up von 4,6 Jahren zeigte der

TNT-Arm eine signifikante Überlegenheit bezüglich des primären Endpunktes gegenüber der neoadjuvanten RChT (3-Jahres DrTF 23,7 % vs. 30,4 %; HR 0,75; $p=0,019$). Die Rate an Fernmetastasen nach 3 Jahren war im TNT-Arm signifikant niedriger (20,0 % vs. 26,8 %; HR 0,69; $p=0,005$). Die 3-Jahres-Lokalrezidivrate nach TME betrug in der ersten Publikation nach RChT 6,0 % und nach TNT 8,7 % (HR 1,45; $p=0,09$) [933]. Zwischenzeitlich wurden 5-Jahres-Daten der RAPIDO Studie publiziert (medianes Follow-up: 5,6 Jahre). Bei weiter bestehendem signifikantem Vorteil zugunsten der TNT bezüglich DrTF (27,8 % vs. 34 %, HR 0,79 $p=0,048$) und der Fernmetastasierung (23 % vs. 30,4 %, $p=0,011$) war die Rate an lokoregionären Rezidiven nach TNT nun signifikant höher als nach RChT (10,2 % vs. 6,1 %; $p=0,027$) [934]. Die Ursache(n) für diese erhöhte Lokalrezidivrate im TNT-Arm werden kontrovers diskutiert. Neben potenziell unterschiedlicher Wirksamkeit der Kurzzeit-RT versus RChT insbesondere bei den hier untersuchten „high-risk“-Tumoren, ist auffallend, dass nach TNT im Vergleich zur RChT die Qualität des TME-Präparats vom Chirurgen als signifikant schlechter beurteilt worden war („intakt“: 78 % vs. 85 %, $p=0,032$), was u. U. durch das längere Intervall von Beginn der TNT bis Operation (ca. 24 Wochen) mit potenziell stärkerer Fibrosinduktion bedingt sein könnte. Im Falle einer nicht-responsiven Tumorbiologie könnte das längere Intervall auch mit einer lokalen Tumorprogression vor Operation einhergehen, sodass von den Autoren der RAPIDO-Studie die Notwendigkeit eines Zwischenmonitorings diskutiert wird.

In einer weiteren multizentrischen, randomisierten Phase-3-Studie aus Asien (STELLAR) wurde eine TNT aus 5x5 Gy, gefolgt von 4 Zyklen CAPOX, TME und zwei adjuvanten Zyklen CAPOX mit einer neoadjuvanten RChT mit Capecitabin (50 Gy in 25 Fraktionen, simultan Capecitabin), gefolgt von TME und 6 adjuvanten Zyklen CAPOX verglichen. Die Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert. Insgesamt nahmen 599 Patienten mit UICC-II/III-Tumoren im unteren und mittleren Rektumdrittel an der Studie teil. Der primäre Endpunkt war das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben. Die Nicht-Unterlegenheitsmarge betrug 11 % (RChT 65 %, TNT 54 %, HR < 1,43). Während die präoperativen Toxizitäten im TNT-Arm signifikant höher waren (Grade 3/4: 27 % vs. 13 %), waren die Raten chirurgischer Komplikationen in beiden Armen vergleichbar. Die TNT führte zu signifikant höheren klinischen und pathologischen Remissionen (cCR + pCR: 22,5 % vs. 12,6 %; $p<0,01$). Nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten betrug das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben 64,5 % im TNT-Arm und 62,3 % im RChT-Arm (HR=0,883; $p=0,001$ für Nicht-Unterlegenheit). Es gab keinen Unterschied in der Lokalrezidivrate, aber das Gesamtüberleben war in der TNT-Gruppe signifikant verbessert (86,5 % vs. 75,1 %; $p=0,033$) [937]. Eine polnische Phase-3-Studie verglich die konventionell-fraktionierte 5-Fluorouracil-basierte RChT (teilweise unter Inklusion von Oxaliplatin) mit einer Kurzzeit-RT gefolgt von 3 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit FOLFOX-4 und Operation in Woche 12 bei Patienten mit klinisch fixierten T3- oder T4-Tumoren. Der primäre Endpunkt, die R0-Resektionsrate, war in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich (71 % vs. 77 %, $p=0,07$), ebenso die lokale Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben [938].

Die französische PRODIGE 23-Studie hat eine Induktionstherapie mit 6 Zyklen FOLFIRINOX gefolgt von einer Capecitabin-basierten RChT, TME und weiterer adjuvanter Therapie über drei Monate (Capecitabin oder FOLFOX) mit einer Capecitabin-basierten RChT gefolgt von TME nach 7 Wochen und einer adjuvanten FOLFOX- oder Capecitabin-Therapie über 6 Monate verglichen. Die Einschlusskriterien waren weniger präzise definiert als in der RAPIDO Studie und umfassten Patienten mit T3- („at risk of local recurrence“) oder T4-Tumoren innerhalb von 15 cm ab ano. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Die Studie rekrutierte insgesamt 461

Patienten. Die Durchführbarkeit der Radiotherapie war in beiden Armen vergleichbar, im TNT-Arm wurde indes bei signifikant mehr Pat. Capecitabin während der Radiotherapie reduziert. Die Daten zur chirurgischen Morbidität unterschieden sich nicht; 28 % der Patienten im TNT-Arm und 12 % im RChT-Arm wiesen eine pCR auf ($p < 0.001$). Das krankheitsfreie Überleben war im TNT-Arm mit einer HR von 0,69 signifikant verbessert (3-Jahre: 75,7 % vs. 68,5 %, $p = 0,03$), ebenso das Metastasen-freie Überleben (78,8 % vs. 71,7 %, HR 0,64, $p = 0,02$) [935]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 82 Monaten zeigt sich der primäre Endpunkt durch TNT weiterhin signifikant verbessert (krankheitsfreies Überleben nach 7 Jahren 67,6 % vs. 62,5 %, HR 0,8, $p = 0.048$). Auch das Gesamtüberleben konnte durch die TNT signifikant verbessert werden (7 Jahre: 81,9 % vs. 76,1 %, HR 0,73, $p = 0.033$) [939].

Eine Metaanalyse aus 11 randomisierten Studien (RChT + Induktions- oder Konsolidierungstherapie versus „Standard“-RChT mit insgesamt 3101 inkludierten Pat. im UICC-Stadium II/III) bestätigt eine signifikant verbesserte Rate an pCR (OR 1.95, $p < 0.05$), krankheitsfreien Überleben (HR 0.82, $p < 0.05$) und metastasenfreiem Überleben zugunsten der TNT (HR 0.79, $p < 0.05$) [936].

In Zusammenschau der beschriebenen Studien ist die TNT im Vergleich zur neoadjuvanten RChT (+/- adjuvante Chemotherapie), insbesondere bei MRT-definierten Hochrisikotumoren (wie sie in der RAPIDO-Studie am konkretesten definiert waren), die präferierte Therapieoption, da sie mit einem verbesserten krankheitsfreien (und metastasenfreiem) Überleben assoziiert war. Die TNT kann entweder unter Einsatz der Kurzzeit-Radiotherapie (RAPIDO, STELLAR) oder der Radiochemotherapie (PRODIGE 23, OPRA) erfolgen. Der Stellenwert von Irinotecan im Rahmen einer Induktions- oder Konsolidierungstherapie ist derzeit allerdings nicht einzuordnen (wird in der aktuellen JANUS-Studie, NCT05610163, geprüft). Die Dauer der Konsolidierungstherapie mit FOLFOX/CAPOX nach RT/RChT variierte in den Studien zwischen 4,5 Monaten (RAPIDO, OPRA) und 3 Monaten (STELLAR). Zur optimalen Sequenz der TNT bei intendiertem Organerhalt: siehe [Empfehlung 9.28](#).

Mögliche Therapieschemata der TNT:

RAPIDO [933]: 5x5 Gy gefolgt (nach 11 – 18 Tagen, maximal 4 Wochen) von **6 Zyklen CAPOX** (Oxaliplatin 130 mg/m² an Tag 1, Capecitabine 2x1000 mg/m²/Tag, Tag 1 – 14, Wiederholung Tag 22.) oder

alternativ 9 Zyklen FOLFOX4 (Folinsäure 200 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1 und 2, plus 5-FU 400 mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22 Stunden Infusion; Tag 1 und 2 in Kombination mit Oxaliplatin 85 mg/m² als 2 Stunden Infusion; Tag 1; Wiederholung Tag 15.), gefolgt (nach 2 – 4 Wochen) von radikaler Operation (**TME**). Keine adjuvante Therapie.

STELLAR [937]: 5x5 Gy gefolgt (nach 7 – 14 Tagen) von **4 Zyklen CAPOX** (Oxaliplatin 130 mg/m² an Tag 1, Capecitabine 2 x 1000 mg/m²/Tag, Tag 1 – 14, Wiederholung Tag 22.), gefolgt (nach 6 – 8 Wochen) von radikaler Operation (ggf. W&W). Adjuvante Therapie: 2 Zyklen CAPOX

OPRA [931] : RChT (50,4 bis 56 Gy in 1.8-2 Gy Einzeldosis, infusionales 5-FU 225 mg/m²/Tag oder alternativ Capecitabine 2x825 mg/m²/Tag während gesamter RT) nach (Induktion) oder gefolgt (Konsolidierung) von **8 Zyklen mFOLFOX6** (Oxaliplatin 85 mg/m² als 2 Stunden Infusion; Tag 1, Folinsäure 400 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1, 5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus, Tag 1; danach 2400 mg/m² kontinuierlich i.v. über 46 Stunden, Wiederholung Tag 15) oder alternativ **5 Zyklen CAPOX** (Oxaliplatin

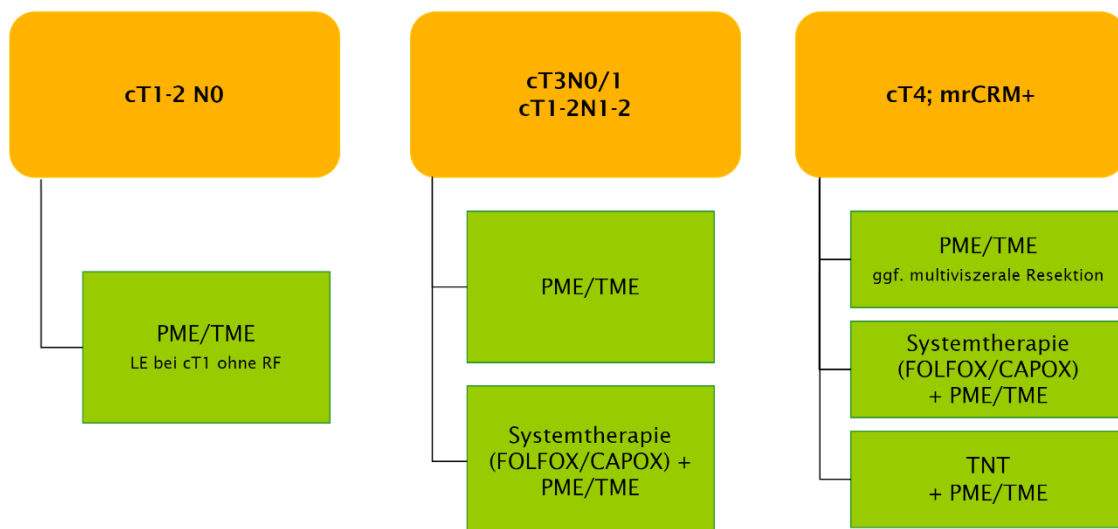
130 mg/m² an Tag 1, Capecitabine 2 x 1000 mg/m²/Tag, Tag 1 – 14, Wiederholung Tag 22.). Restaging mit Entscheid TME versus W&W/LE 8 (+/- 4) Wochen nach Abschluss der TNT. Keine adjuvante Therapie.

PRODIGE23 [935]: 6 Zyklen FOLFIRINOX (Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure 400 mg/m² als 2 Stunden Infusion, gefolgt von Irinotecan 180 mg/m² als 90-min Infusion, 5-FU 2400 mg/m² 46 Stunden Infusion; Wiederholung Tag 15) gefolgt (nach 1 – 3 Wochen) von RChT (50 Gy in 2 Gy Einzeldosis, Capecitabine 2x800 mg/m²/Tag über 5 Tage/Woche während der RT), gefolgt (nach 6 – 8 Wochen) von radikaler Operation TME). Adjuvante Therapie 5 – 12 Wochen nach Operation (unabhängig vom ypTN-Stadium): 6 Zyklen mFOLFOX6 (Oxaliplatin 85 mg/m² als 2 Stunden Infusion; Tag 1, Folinsäure 400 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1, 5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus, Tag 1; danach 2400 mg/m² kontinuierlich i.v. über 46 Stunden, Wiederholung Tag 15) oder

alternativ 4 Zyklen Capecitabine (2x1250 mg/m², Tag 1 – 14, Wiederholung Tag 21).

9.3.3 Neoadjuvante Therapie im oberen Rektumdrittel (MSS)

Behandlungskorridor: oberes Drittel*



*oberes Drittel: >12-16 cm ab Anokutanlinie, gemessen mit starrer Rektoskopie. Die Therapiealternativen unter den blau unterlegten Tumorstadien beschreiben einen Behandlungskorridor. Die Reihenfolge impliziert keine Präferenz.

Abbildung 7: Überblick des Behandlungskorridors bei Rektumtumoren im oberen Drittel*

9.24	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Rektumkarzinome im oberen Drittel ohne Risikokonstellation für ein Lokalrezidiv sollen primär operiert und adjuvant analog zu Kolonkarzinomen behandelt werden.	
Level of Evidence 1b	[940] , [941]	
	Starker Konsens	

9.25	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine totale neoadjuvante Therapie kann bei cT4b; mrCRM+ erfolgen. Eine neoadjuvante Systemtherapie (FOLFOX/CAPOX) kann bei cT3N0/1, cT1-2N1-2 und cT4, mrCRM+ erfolgen.	
	Konsens	

Hintergrund

Folgende Argumente sprechen dafür, das obere Rektumdrittel (in der Literatur allerdings variabel definiert als > 10 – 15 cm, bzw. > 12 – 16 cm ab Anokutanlinie, gemessen mit einem starren Rektoskop) wie ein Kolonkarzinom zu behandeln: In den initialen Studien zur Etablierung der neoadjuvanten RT oder RChT für Rektumkarzinome im UICC-Stadium (I)II-III waren zwar Tumoren im oberen Drittel inkludiert, in der schwedischen und holländischen TME-Studie zur Kurzzeit-Vorbestrahlung versus alleiniger TME konnte bei Tumoren im oberen Rektumdrittel (hier definiert als > 10 – 15 cm) allerdings keine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate durch die zusätzliche 5x5 Gy erreicht werden (z. B. TME-Studie: 3,7 % vs. 6,2 % nach 5 Jahren, $p=0.12$) [\[941\]](#), [\[942\]](#). Insgesamt nimmt die Rate an Lokalrezidiven mit zunehmendem Abstand zur Anokutanlinie in allen Serien ab [\[943\]](#), sodass in den aktuelleren Studien der Deutschen Rektumkarzinom-Studiengruppe zur Optimierung der neoadjuvanten Radiotherapie (ACO/ARO/AIO-04,-12,-18.1) bereits generell auf den Einschluss von Tumoren oberhalb von 12 cm ab Anokutanlinie verzichtet worden ist.

Bei Vorliegen eines deutlich erhöhten Lokalrezidivrisiko (z. B. cT4b, mrCRM+) kann allerdings eine TNT auch im oberen Rektumdrittel erwogen werden, da diese Patientengruppe in der RAPIDO-Studie (33 % aller Patienten mit Tumoren > 10 cm ab ano) und in der PRODIGE 23 (13 % mit Tumoren > 10 cm an ano) inkludiert waren [\[933\]](#), [\[935\]](#). Auch die aktuelle PROSPECT-Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie inkludierte das obere Rektumdrittel (21 % Pat. mit Tumoren > 10 cm ab ano), sodass eine neoadjuvante Systemtherapie mit FOLFOX/CAPOX für Pat., die die Einschlusskriterien der PROSPECT-Studie erfüllen (evtl. auch bei cT4, mrCRM+), erwogen werden kann [\[944\]](#).

9.3.4 Generelle Aspekte zur neoadjuvanten und organerhaltenden Therapie über alle Risikogruppen (MSS)

9.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Die neoadjuvante RT kann entweder als Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy gefolgt von sofortiger Operation bzw. einem Intervall von 4 – 8 Wochen erfolgen oder als konventionell fraktionierte Radiochemotherapie (1.8-2.0 Gy bis 45-50.4Gy) mit einem Intervall von 6 – 8 Wochen bis zur Response-Beurteilung/Operation (diese Intervalle gelten außerhalb von TNT-Konzepten).	
Level of Evidence 1b	[938] , [945] , [946]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die neoadjuvante RT/RChT außerhalb des Konzeptes der TNT oder des Organerhalts: Die präoperative Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy über 5 Tage, unmittelbar gefolgt von der Operation, wurde in zwei randomisierten Studien mit der präoperativen, konventionell fraktionierten, 5-Fluorouracil-basierten RChT (45 bis 50.4 Gy in 25 – 28 Fraktionen) und Operation nach 4 – 8 Wochen verglichen. Eine polnische Studie zeigte nach neoadjuvanter RChT ein signifikant besseres Downsizing und Downstaging (pCR-Rate 16 % vs. 1 %, $p < 0.001$) sowie eine signifikant niedrigere Rate an pCRM+ Resektionen (4 % vs. 16 % nach 5x5 Gy, $p = 0.02$) bei allerdings erhöhter Akuttoxizität im Vergleich zur Kurzzeitbestrahlung (18 % Grad 3 – 4 Toxizität vs. 3 % nach 5x5 Gy, $p < 0.001$). Die Rate an sphinktererhaltenden Operationsverfahren (primärer Endpunkt: 58 % vs. 61 % nach 5x5 Gy), die lokale (16 % Lokalrezidive nach 4 Jahren vs. 11 % nach 5x5 Gy) und systemische Tumorkontrolle (34,6 % Metastasen nach 4 Jahren vs. 31,4 % nach 5x5 Gy) sowie die Spättoxizität (Grad 3-4: 7 % vs. 10 % nach 5x5 Gy) waren in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich [\[938\]](#). Die australische Trans-Tasman-Studie bestätigte diese Ergebnisse. Auch hier war der primäre Endpunkt, die Rate lokoregionärer Rezidive, in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich (3-Jahres Ergebnisse: 7,5 % nach 5x5 Gy vs. 4,4 % nach RChT, $p = 0.24$). Die postoperativen Komplikationen waren in beiden Armen vergleichbar (53,2 % nach 5x5 Gy vs. 50,4 % nach RCT), die Akuttoxizität während der RCT höher (z.B. Grad 3-4 Diarrhoe 1,3 % vs. 14,2 %, $p < 0.001$). Innerhalb der ersten 12 Monate konnten auf Grundlage der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und OLC-C38 keine signifikanten Unterschiede in der krankheitsbezogenen Lebensqualität zwischen beiden Therapiearmen erhoben werden [\[946\]](#). Insofern können also prinzipiell beide Fraktionierungsschemata für die präoperative RT/RChT verwendet werden, wobei für Patienten, bei denen ein Downsizing des Tumors angestrebt wird (z. B. cT4, mrCRM+, tiefliegende Tumore mit intendiertem Spinktererhalt), die RChT mit längerem Intervall bis zur Operation wegen des besseren Downsizings gegenüber der Kurzzeitbestrahlung mit unmittelbar folgender Operation präferiert wird.

Eine neuere Studie belegt allerdings, dass mit verlängertem Intervall zwischen 5x5 Gy und Operation ebenfalls eine deutliche Tumorregression eintritt. In der

randomisierten Stockholm III-Studie erfolgte die Operation entweder unmittelbar nach der Kurzzeit-RT mit 5x5 Gy oder nach 4 – 8 Wochen: Die Rate an ypT0-Tumoren betrug bei sofortiger Operation 2,1 % und nach verlängertem Intervall 11,8 %, wobei die akute Strahlentoxizität bei verlängertem Intervall zwischen 5x5 Gy und Operation höher war, während postoperativer Komplikationen bei sofortiger OP nach 5x5 Gy häufiger auftraten. Die onkologischen Langzeitergebnisse zur lokalen und systemischen Tumorkontrolle unterschieden sich nicht [\[947\]](#).

9.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll orales Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouracil beinhalten.	
Level of Evidence 1b	[948] , [949] , [950] , [951] , [952] , [953] , [954] , [955] , [956] , [957] , [958]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei konventionell-fraktionierter präoperativer Radiotherapie (1.8-2 Gy Einzeldosis bis 45-50.4 Gy Gesamtdosis) erwies sich die simultane Kombination mit einer 5-Fluorouracil-haltigen Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie in zwei randomisierten Studien (EORTC 22921, FFCD 9203) hinsichtlich der lokalen Kontrolle als signifikant überlegen [\[959\]](#), [\[960\]](#). Dies wurde in Meta-Analysen bestätigt [\[961\]](#), [\[962\]](#). Im Rahmen dieser Studien erhielten die Pat. in den präoperativen Kombinationsarmen 5-Fluorouracil als Bolusinfusion in einer Dosierung von 350 mg/m²/Tag und Folinsäure in einer Dosierung von 20 mg/m²/Tag über jeweils 5 Tage in der 1. und 5. Bestrahlungswoche. In der deutschen CAO/ARO/AIO-94-Studie wurde 5-Fluorouracil ohne Modulation mit Folinsäure in der 1. und 5. Bestrahlungswoche in einer Dosierung von 1000 mg/m²/Tag als 120-stündige Dauerinfusion appliziert [\[943\]](#).

Zwei folgende prospektiv-randomisierte Studien untersuchten den Ersatz von infusionalem 5-Fluorouracil durch orales Capecitabin. Die deutsche Phase III-Studie begann 2002 als adjuvante Studie und wurde nach Publikation der CAO/ARO/AIO-94-Studie im Jahre 2004 um ein neoadjuvantes Stratum erweitert. Im für die aktuelle Leitlinie relevanten neoadjuvanten Stratum wurde die RChT (1.8 Gy bis 50.4 Gy) mit Capecitabin (1650 mg/m²/Tag während der gesamten RT), gefolgt von der Operation und fünf adjuvanten Zyklen Capecitabin (2500 mg/m²/Tag über 14 Tage, Wiederholung Tag 22) durchgeführt. Die neoadjuvante Kohorte im infusionalem 5-FU-Arm erhielt eine präoperative RChT und adjuvante Chemotherapie analog der CAO/ARO/AIO-94-Studie (1 g/m²/Tag als 120-stündige Dauerinfusion in der 1. und 5. Woche, adjuvant 4 Zyklen Bolus-5-FU, 500 mg/m²/Tag 1-5, Wiederholung Tag 29). Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (Nicht-Unterlegenheitsgrenze 12,5 %). Bei 392 auswertbaren Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52 Monaten betrug das 5-Jahres-Überleben im Capecitabin-Arm 76 % und im 5-Fluorouracil-Arm 67 % (p=0.0004 für Nicht-Unterlegenheit) [\[963\]](#). Die Resultate der amerikanischen NSABP R04-Studie, die in einem 2x2-faktoriellen Design neben der Frage der neoadjuvanten RChT mit infusionalem 5-Fluorouracil (225 mg/m²/Tag während der RT)

vs. Capecitabin (1650 mg/m²/Tag während der RT) auch den Einsatz von Oxaliplatin untersuchte (siehe unten), bestätigte die Deutsche Studie, soweit es chirurgische Resultate, pCR-Raten und die Verträglichkeit der Therapie betrifft [956]. Auch die Rate an lokoregionären Rezidiven nach 3 Jahren (4,0 % vs. 3,9 %) sowie das krankheitsfreie Überleben (66,4 % vs. 67,7 %) und Gesamtüberleben (79,9 % vs. 80,8 %) nach 5 Jahren waren in den Armen mit infusionalem 5-FU und Capecitabine nahezu identisch [950].

Daraufhin wurde in mehreren, randomisierten Phase-3-Studien der Stellenwert einer Addition von Oxaliplatin zu einer neoadjuvanten 5-Fluorouracil- oder Capecitabin-basierte RChT geprüft. Die ACCORD 12/0405/PRODIGE 2 [964], die STAR-01- [951] sowie die NSABP-R-04-Studien [950] haben lediglich die Addition von Oxaliplatin zur neoadjuvanten RChT geprüft und zusammenfassend weder frühe Endpunkte (pCR, R0-Resektionen) noch Überlebensdaten verbessert, jedoch über erhöhte Akuttoxizitäten berichtet. Zwei Studien untersuchten die Addition von Oxaliplatin sowohl in der neoadjuvanten als auch in der adjuvanten Therapie (CAO/ARO/AIO-04, PETACC-6): Das primäre Studienziel beider Studien bestand in einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens um ca. 7% durch die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin. Den primären Endpunkt hat nur die CAO/ARO/AIO-04 Studie erreicht (HR 0,79; 95% KI 0,64–0,98; p=0,03), während die PETACC Studie keinen Benefit hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens gezeigt hat [957], [958]. In einer Metaanalyse wurden alle randomisierten Studien zur Frage der Addition von Oxaliplatin zu einer perioperativen RChT gepoolt ausgewertet (5782 Patienten) [954]. Das krankheitsfreie Überleben war durch die Addition von Oxaliplatin in dieser Analyse zwar statistisch signifikant verbessert (HR 0,90, 95% KI 0,81–0,99 p=0,03), der klinische Benefit ist jedoch gering. Die Diarrhoe-Raten waren signifikant höher unter Oxaliplatin (OR 2,41, 95% CI, 1,72–3,32, p<0.01), die hämatologische Toxizität war vergleichbar.

Die Frage, ob ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben – in Analogie zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms – insbesondere bei jüngeren Pat. erzielt werden kann, war Gegenstand einer post-hoc-Analyse der CAO/ARO/AIO-04-Studie. In der Alterskohorte unter 60 Jahren fand sich ein statistisch und klinisch relevanter Benefit im Oxaliplatin-Arm sowohl hinsichtlich der Lokalrezidivrate, der Reduktion von Fernmetastasen, des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens [965]. Eine Metaanalyse, in der individuelle Patientendaten aus drei Studien (neben CAO/ARO/AIO-04 auch PETACC-6 und ACCORD12/PRODIGE) gepoolt wurden, bestätigen diesen signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben für Pat. (n=1166) unter 60 Jahren (HR 0,77; 95% KI 0,62–0,96, p=0,02) [966]. Zusammenfassend ist Oxaliplatin nach Maßgabe dieser Daten in der perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms damit zwar kein Standard. Insbesondere bei jüngeren Patienten kann die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin zu infusionalem 5-FU (in Analogie zur CAO/ARO/AIO-04 Studie) aber erwogen werden.

9.28	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Einsatz einer totalen neoadjuvanten Therapie mit dem Ziel der Erhöhung der Rate an (nahezu) klinischer Komplettremission und Option auf einen Organerhalt sollte die Sequenz Radiotherapie/Radiochemotherapie (RT/RChT) + Konsolidierungstherapie der Sequenz Induktionstherapie + RT/RChT präferiert werden.	
Level of Evidence 2	[931] , [932]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im Rahmen der TNT kann die Chemotherapie vor oder nach RT/RCT als Induktions- oder als Konsolidierungstherapie durchgeführt werden. Zwei randomisierte Phase-2-Studien haben die Sequenz der TNT getestet. In der CAO/AIO/ARO-12 der Deutschen Rektumkarzinom-Studiengruppe erhielten 306 auswertbare Pat. entweder drei FOLFOX-Zyklen vor oder nach einer 5-Fluorouracil/Oxaliplatin-basierten RChT, in beiden Armen gefolgt von der TME. Der primäre Endpunkt war die pCR-Rate. Die Studie nutzte ein *Pick-the-Winner-Design* und hatte zum Ziel, den erfolgversprechenderen der beiden TNT-Arme für eine Phase-3-Studie zu identifizieren. Die Hypothese war, dass die TNT die pCR-Rate gegenüber einem historischen Vergleich von 15 % auf zumindest 25 % verbessert. Einer pCR-Rate von 17 % im Induktions-Arm stand schließlich einer von 25 % im Konsolidierungsarm gegenüber. Die Durchführbarkeit der primären RChT mit folgender Konsolidierungs-Chemotherapie war im Vergleich zur Sequenz Induktions-Chemotherapie gefolgt von RChT besser, die chirurgischen Komplikationsraten in beiden Armen nicht unterschiedlich [\[967\]](#). Nach einem medianen Follow-up von 43 Monaten waren die onkologischen Langzeitergebnisse zur lokalen und distanten Kontrolle sowie dem krankheitsfreien Überleben nahezu identisch, sodass der Sequenz RCT gefolgt von Konsolidierungstherapie wegen der besseren lokalen Tumorregression insbesondere bei organerhaltender Therapieintention sinnvoller erscheint [\[968\]](#).

Zur Frage des Organerhalts nach TNT bei lokal fortgeschrittenen (UICC II/III), tiefsitzenden Tumoren, liegt eine randomisierte Phase-2-Studie aus Amerika vor (OPRA, siehe auch Hintergrundtext zu [Empfehlung 9.20](#) und [Empfehlung 9.21](#)). Diese untersuchte die optimale Sequenz der TNT bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) und Organerhalts („TME-free survival“, sekundärer Endpunkt). In dieser randomisierten Phase-2-Studie konnte gezeigt werden, dass der Organerhalt („TME-free survival“) für die Sequenz RChT gefolgt von Konsolidierungstherapie sowohl nach 3 Jahren (59 % vs. 43 %, $p=0.007$) wie nach 5 Jahren (54 % vs. 39 %, $p=0.012$) signifikant besser war als für die Sequenz Induktionstherapie gefolgt von RChT [\[931\]](#), [\[932\]](#).

9.3.5 Sonderfall MSI-H/dMMR-Status

9.29	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Nachweis eines MSI-H/dMMR-Status sollte eine alleinige Therapie mit Immuncheckpointinhibitor über 6 Monate ohne Radio-/Radiochemotherapie und Verzicht auf eine Operation bei Erreichen einer klinischen Komplettremission erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer noch laufenden Phase-2-Studie (NCT04165772) zur primären Immuntherapie mit Dostarlimab war bei allen bislang auswertbaren Pat. (initial: 12, update: 41 Pat.) mit lokal fortgeschrittenem, MSI-H Rektumkarzinom nach 6-monatiger Therapie eine klinische Komplettremission (rektal-digitale Untersuchung, Rektoskopie, Becken-MRT) nachweisbar [197], [969]. Während der bislang noch kurzen medianen Nachbeobachtungszeit (29 Monate) ist kein Fall eines „local regrowth“ oder einer Fernmetastasierung aufgetreten. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind bislang nicht zur Therapie lokal fortgeschrittener MSI-H Rektumkarzinome zugelassen. Wenn ein solches Organerhalt-Konzept angewandt wird, sollten nach 3 und 6 Monaten Therapie klinische Kontrollen erfolgen. Es ist zu beachten, dass in der Studie bei vielen Patienten erst nach 6 Monaten eine cCR nachweisbar war. Die posttherapeutische W&W-Strategie sollte nach den Maßgaben der Tabelle 16 durchgeführt werden.

9.4 Adjuvante Therapie

9.4.1 Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach präoperativer Radio-/Radiochemotherapie

9.30	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine generelle Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter Radiotherapie/Radiochemotherapie kann auf Grundlage der vorhandenen Datenlage beim Rektumkarzinom nicht gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Frage der adjuvanten Chemotherapie versus Beobachtung nach erfolgter präoperativer Kurzzeit-RT bzw. 5-Fluorouracil-basierter RChT liegen vier randomisierte Phase-3-Studien vor. In keiner konnte eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens durch die adjuvante 5-Fluorouracil-basierte Chemotherapie nachgewiesen werden [949], [970], [971], [972]. Auffallend ist in allen Studien insbesondere die schlechte Compliance der adjuvanten Chemotherapie und die hohe Rate an Patienten (27 – 28 %), die nach Operation keine adjuvante Behandlung erhalten konnten. Die Studien verwendeten überdies teils veraltete und

suboptimale 5-Fluorouracil-Bolus Regime, nur eine Studie inkludierte Oxaliplatin [973]; zwei der vier Studien mussten wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet werden. Eine auf diesen vier randomisierten Studien beruhende Meta-Analyse fand für die Subgruppe der Patienten mit ypTNM II/III-Tumoren nach R0-Resektion ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien Überleben (HR 0,91; 95% CI 0,77-1,07, $p=0.23$) oder Gesamtüberleben (HR 0,97, 95% CI 0,81-1,17, $p=0,775$) für Patienten mit oder ohne adjuvante Chemotherapie [974].

Eine randomisierte Phase-2-Studie aus Südkorea (ADORE) konnte ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben für Patienten ($n=321$) im ypTNM-Stadium II/III nach neoadjuvanter 5-Fluorouracil-basierter RChT für die adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX versus 5-FU/Folinsäure-Bolus-Regime nachweisen [975].

Subgruppenanalysen zeigten, dass dies insbesondere für Patienten mit ypN1-2 galt. Das mediane Alter der Pat. lag allerdings bei nur 54 Jahren, die Compliance der adjuvanten Chemotherapie war exzeptionell hoch und es gab keinen alleinigen Beobachtungsarm. Zwei randomisierte Phase-3-Studien (CAO/ARO/AIO-04, PETACC-6) inkludierten Oxaliplatin sowohl in die neoadjuvante RCT als auch in die adjuvante Chemotherapie versus 5-Fluorouracil-Monotherapien. Die CAO/ARO/AIO-04-Studie konnte eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens im Oxaliplatin-Arm nachweisen, allerdings bleibt unklar, ob dies der neoadjuvanten, adjuvanten Inklusion oder beiden zuzuschreiben ist [957]. Die PETACC-6-Studie zeigte keinen Benefit für die Inklusion von Oxaliplatin [958]. Auf Grundlage der beschriebenen Daten aus randomisierten Studien und Meta-Analysen kann somit keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter präoperativer RT/RChT gemacht werden. Entscheiden sich Patienten und Arzt nach ausführlicher Erörterung des Für und Wider für eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter RT/RChT, sollte auf Bolus-5-FU zugunsten von Capecitabin oder infusionalem 5-FU verzichtet werden.

9.4.2 Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms bei primärer Operation (ohne Vorbehandlung)

9.31	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Im UICC-Stadium I (pT1/2N0) soll nach R0-Resektion keine adjuvante Therapie erfolgen.	
Level of Evidence 1b		
	Starker Konsens	

Hintergrund

In allen randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms waren Patienten mit Stadium UICC I nach R0-Resektion wegen niedriger Lokalrezidiv- und Fernmetastasenraten ausgeschlossen.

9.32	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv (z. B. R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, pCRM+, unzureichender TME-Qualität) sollte eine adjuvante Radiochemotherapie angeboten werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Zum Stellenwert der adjuvanten RChT bei Patienten im UICC-Stadium II und III liegen seit Etablierung der neoadjuvanten RT/RChT keine modernen Studien mit qualitätsgesicherter TME-Chirurgie vor. Da die postoperative RChT weniger effektiv sowie deutlich nebenwirkungsreicher ist als die präoperative [\[943\]](#), ist das Nutzen-/Risikoverhältnis der postoperativen RChT bei strikter Anwendung der Prinzipien der TME nicht geklärt. Eine generelle Empfehlung zur postoperativen RChT für Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium II und III kann somit nicht erfolgen. Diese sollte Pat. mit histopathologisch-bestätigten Risikofaktoren für ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko (u.a. R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, pCRM+, unzureichende TME-Qualität) vorbehalten bleiben.

9.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Wird nach primärer R0-Resektion im Stadium II/III keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt, sollte eine adjuvante Chemotherapie analog zu den Indikationskriterien und Schemata beim Kolonkarzinom angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein systematischer Review zur postoperativen Chemotherapie versus Beobachtung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms (mit Einschluss von 21 randomisierten Studien zwischen 1975 – 2011 und insgesamt 9785 Patienten.) bestätigte eine signifikante Reduzierung der Mortalität (HR=0,83, 95% CI: 0,76-0,91) und der Rezidivrate (HR=0,75; 95% CI: 0,68-0,83) nach 5-Fluorouracil-basierter adjuvanter Chemotherapie [976]. Die hierbei eingeschlossenen Studien sind jedoch sehr inhomogen, inkludieren auch solche mit präoperativer und postoperativer Radiotherapie, und erlauben keine differentiellen Aussagen nach UICC-Stadien.

Die randomisierte QUASAR-Studie zur adjuvanten Chemotherapie (5-FU + Folinsäure oder Levamisol) versus Beobachtung für Patienten mit kolorektalem Karzinom und unsicherer Indikation für eine Chemotherapie (zumeist Stadium II) zeigte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren für die Subgruppe der Patienten mit Rektumkarzinom (n=948) eine signifikant reduzierte Rezidivrate (HR=0,68, 95% CI: 0,52-0,88) und ein verbessertes Gesamtüberleben (HR=0,77, 95% CI: 0,54-1,00), allerdings hatte 203 dieser Patienten auch eine präoperative und 264 Patienten eine zusätzliche postoperative Radiotherapie erhalten [799]. Die Evidenz für eine adjuvante Chemotherapie ist für Patienten mit Rektumkarzinom (ohne Vorbehandlung) somit ungleich geringer als für das Kolonkarzinom. Obgleich Phase 3-Studien unter Einsatz moderner adjuvanter Kombinations-Chemotherapien nach primärer Resektion eines Rektumkarzinoms ohne Vorbehandlung nicht vorliegen, wurde als Expertenkonsens formuliert, in einer solchen Konstellation analog der Indikationskriterien und Schemata des Kolonkarzinoms zu verfahren.

9.4.3 Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach TNT

9.34	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Nach neoadjuvanter totaler neoadjuvanter Therapie mit 5x5 Gy/Radiochemotherapie + konsolidierender Systemtherapie (3 – 4.5 Monaten FOLFOX oder CAPOX) soll keine adjuvante Therapie erfolgen.	
Level of Evidence	[932] , [933] , [931]	
	Starker Konsens	

9.35	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Nach neoadjuvanter Therapie mit Induktionschemotherapie (6 Zyklen FOLFIRINOX) und Radiochemotherapie sollte eine weitere adjuvante Chemotherapie (FOLFOX- oder Capecitabin-Therapie über 3 Monate) angeboten werden.	
Level of Evidence	[935] , [939]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie nach TNT (RAPIDO, PRODIGE 23, OPRA) und kurativer TME (R0) beruhen auf den in diesen Phase-3-Studien publizierten Studienprotokollen. In der RAPIDO-Studie wurde nach 5x5 Gy und konsolidierender Chemotherapie mit FOLFOX/CAPOX keine adjuvante Therapie durchgeführt [\[933\]](#). Die PRODIGE 23-Studie sah nach Induktionschemotherapie mit FOLFIRINOX, RChT und TME eine generelle adjuvante Chemotherapie (nach Wahl des Studienzentrums entweder FOLFOX- oder Capecitabin über 3 Monate) unabhängig vom histopathologischen Tumorstadium vor [\[935\]](#). Diese konnte bei 160 von 207 eligiblen Pat. (77 %) gestartet werden, von denen allerdings nur 35 Patienten (22 %) zumindest 80 % der vorgesehenen Dosierung erhielten. Eine $\geq$ Grad 3-Toxizität (CTCAE, v4) trat bei 45 % der Patienten auf (Neutropenie 6 %, Lymphopenie 11 %, periphere sensorische Neuropathie 12 %).

9.4.4 Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach neoadjuvanter Chemotherapie

9.36	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Nach neoadjuvanter FOLFOX-Chemotherapie (3 Monate) (+/- selektiver Radiochemotherapie) kann eine weitere adjuvante Chemotherapie (FOLFOX über 3 Monate) erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der PROSPECT-Studie war die adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie freigestellt; empfohlen waren von der Studienleitung jedoch 6 Zyklen FOLFOX für alle Patienten unabhängig vom histopathologischen Tumorstadium. Nach neoadjuvanter FOLFOX-Chemotherapie und TME wurde bei 438/585 Patienten (75 %) eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt; 348/438 Patienten (79,5 %) erhielten im Median 6 Zyklen FOLFOX. Grade ≥ 3 -Toxizität trat bei 25,6 % der Patienten auf (Neutropenie 3,9 %, Diarrhoe 2,7 %, Hyponatriämie 2,3 %) auf [\[910\]](#).

10 Therapie bei Metastasierung und in der Palliation

Der folgende Teil der S3-Leitlinie enthält 2024 aktualisierte Empfehlungen zur Tumorthherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK), die vor allem Erkenntnisse aus Studien der Jahre 2003-2023 Jahre widerspiegeln. Auf die primär resektablen/lokal abladiablen Metastasen wird ebenso eingegangen wie auf die besondere Situation einer sekundären Resektion/lokalen Therapie in einem primär palliativen Therapiekonzept. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen bei Nachweis einer Metastasierung beginnt mit der Beurteilung der Resektabilität der Metastasierung und ggf. des Primärtumors unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten.

Bei resektablen Tumormanifestationen und günstiger Risikokonstellation soll primär die Metastasenresektion angestrebt werden. Für Patienten, für die primär keine chirurgische Interventionsmöglichkeit besteht, sollten andere lokaltherapeutische Verfahren geprüft werden. Besteht keine Möglichkeit der lokalen Therapie sollte eine möglichst effektive medikamentöse Therapie mit dem Ziel der maximale Tumorreduktion angestrebt werden. Die Wahl des Therapieregimes hängt entscheidend von dem molekularpathologischen Profil des Tumors ab. Bei Patienten mit RAS-Wildtyp Tumoren kommt als weitere Entscheidungsgrundlage die Lokalisation des Primärtumors hinzu.

Die therapeutische Strategie in der Behandlung der metastasierten Erkrankung sollte 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 (siehe themenspezifische Leitlinien unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/> und <http://www.awmf-leitlinien.de>).

Palliativmedizin ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.

Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose wird auf die [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#) des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen (AWMF-Registernummer: 073 - 006OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>). Weitere Quellen, Stand 09/2020: [S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie](#), [S3-Leitlinie Supportivtherapie](#), AWMF-Registernummer: 032/054OL, 02/2020: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>).

In Hinblick auf die Ziele der Tumorthherapie kommt der krankheits- und therapiebezogenen Lebensqualität ein zunehmend größerer Stellenwert zu. Als sehr gut messbarer Parameter wird sie immer häufiger als ein sekundärer Endpunkt klinischer Studien erhoben. Dem Wunsch der Patienten nach Informationen über alle relevanten

verfügbaren Maßnahmen (tumorspezifische, supportive, psychosoziale, psycho-onkologische 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.

10.1 Allgemeine Behandlungsstrategie

10.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Grundsätzlich sollen Patienten im Laufe ihrer Erkrankung Zugang zu allen Therapiemodalitäten haben und die Therapiestrategie soll in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden, vorzugsweise in zertifizierten Zentren.	
	Starker Konsens	

10.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Das Tumorboard soll bei jedem Patienten initial sowie unter laufender Behandlung prüfen, ob lokale Therapieverfahren in kurativer Intention in die Therapiestrategie integriert werden können. Hier kommen die Metastasenresektion und andere lokale Therapieverfahren (SRBT, thermoablativ Verfahren, TACE, intraarterielle CTx) in Frage.	
	Starker Konsens	

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine Tumorthherapie soll zum Zeitpunkt des Nachweises von Metastasen unabhängig von metastasenbezogenen Symptomen eingeleitet werden.	
	Starker Konsens	

10.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Intensität der Tumorthherapie soll an den Allgemeinzustand des Patienten und das molekulare Tumorprofil angepasst werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, ob der AZ vorrangig tumorbedingt reduziert ist. Grundsätzlich sollen Patienten Zugang zu der effektivsten und noch tolerablen Therapie haben. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar. Bei der Therapieentscheidung sollen die Patienten mit einbezogen werden.	
	Starker Konsens	

10.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Vor Einleitung einer Erstlinientherapie soll die Bestimmung des molekularen Tumorphils (dMMR/MSI, RAS- und BRAF-Mutationen) erfolgen (siehe Kapitel 8).	
Level of Evidence 1a	[706]	
	Starker Konsens	

10.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Vor Einsatz einer Fluoropyrimidinhaltigen (FP) Therapie soll eine Mutation in den 4 wichtigsten DPD-Loci ausgeschlossen werden. Die FP Dosis ist bei einem DPD Mangel entsprechend anzupassen.	
Level of Evidence 2a	[977] , [978]	
	Starker Konsens	

10.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Vor Beginn einer CTx mit Irinotecan kann eine UGT1A1-Genotypisierung hilfreich sein, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Neutropenien und Durchfälle zu identifizieren, z. B. bei v.a. Morbus Meulengracht oder anderen Bilirubin-Konjugationsstörungen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die therapeutische Strategie wird auf dem Boden patientenspezifischer und tumorspezifischer Eigenschaften festgelegt. Die Behandlung von Patienten im Stadium IV eines kolorektalen Karzinoms verfolgt nicht mehr lediglich palliative Ziele. Die Resektion von Metastasen ist zentraler Bestandteil des kurativen Konzeptes, da für bis zu 25 % der Patienten mit hepatischen und oder pulmonale Metastasen die Möglichkeit einer kurativen Behandlung durch Operation (R0-Resektion) oder andere lokale Therapieverfahren besteht. Patienten mit operablen Leber- oder Lungenmetastasen erreichen in bis zu 50 % der Fälle ein krankheitsfreies Fünfjahresüberleben. In Einzelfällen profitieren auch Patienten mit anderen Metastasenlokalisationen von lokalen Therapieansätzen.

Zu den lokalen Therapieverfahren zählen neben der Operation:

- Radiofrequenzablation (RFA) [\[979\]](#), [\[980\]](#)
- Selective interne Radiotherapie (SIRT) [\[981\]](#)
- Transarterielle Radioembolisation (TARE) [\[982\]](#)
- Stereotaktische Body Radio-Therapie (SBRT) [\[983\]](#)
- Transarterielle Chemoembolisation (TACE) [\[984\]](#)
- Hepatisch Intraarterielle Chemotherapie (HIA) [\[985\]](#)

Setzt man den Behandlungswillen (partizipative Entscheidungsfindung) des Patienten voraus, sind die patientenbezogenen Parameter (wie Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Lebenserwartung) für die Auswahl der Therapiekonzepte und -intensität entscheidend. Unter den tumorbezogenen Charakteristika kommt der molekularen Markerkonstellation und der Lokalisation des Primärtumors die größte Bedeutung zu. Vor diesem Hintergrund der Patienten- und tumorspezifischen Faktoren sollten Patienten in der Erstlinientherapie die möglichst effektivste Therapie erhalten. Da pro Therapielinie 25 – 30 % der Patienten die nächste Therapielinien nicht mehr erreichen können, sollten wirksame Medikamente in der Erstlinientherapie nicht zurückgehalten werden.

Fluorouracil (FU)-haltige Therapieschemata sind die Grundlage für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Das Risiko schwerer Nebenwirkungen unter einer FU-haltigen Therapie liegt in bis zu 9 % der kaukasischen Patienten an genetischen Varianten der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), einem für den Abbau von FU verantwortlichen Enzym. Eine Testung auf das Vorliegen der vier häufigsten, genetischen DPYD Varianten (DPYD*2A, DPYD*13, Polymorphismus c.2846A>T (rs67376798) und HaplotypB3) ist obligat. Das Ergebnis der genetischen Analyse ist Basis einer differenzierten Dosisanpassung des FU [\[978\]](#).

Eine UGT1A1-Genotypisierung kann hilfreich sein, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Neutropenien und Durchfälle unter Irinotecan zu identifizieren. Patienten, die langsame UGT1A1-Metabolisierer sind (z. B. homozygot für UGT1A1*28- oder *6-Varianten, wie beim Gilbert-Syndrom), haben nach einer Behandlung mit Irinotecan ein erhöhtes Risiko für schwere Neutropenie und Durchfall. Dieses Risiko steigt mit der Dosis von Irinotecan. Eine geringere Irinotecan-Anfangsdosis sollte bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, denen Dosen von über 180 mg/m² verabreicht werden, oder die geschwächt sind. Bei guter Verträglichkeit können nachfolgende Dosen erhöht werden [\[986\]](#).

Aktuelle Versorgungsstudien haben gezeigt, dass eine Behandlung in zertifizierten Zentren zu einer besseren Überlebensrate beitragen kann [\[987\]](#).

10.2 Resektable Metastasierung

10.8	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Bei primär resektabler Metastasierung (inklusive Oligometastasierung) ist die Anwendung lokaler Therapieverfahren zu prüfen. Neben einer Operation sind andere lokalen Therapieverfahren zu berücksichtigen.	
	Starker Konsens	

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Beurteilung der Resektabilität oder des Einsatzes anderer lokaler Therapieverfahren soll unter Beteiligung eines in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen bzw. in der Anwendung lokaler Therapieverfahren (SRBT, thermoablativen Verfahren, TACE, intraarterielle CTx) erfahrenen Therapeuten erfolgen.	
	Starker Konsens	

10.10	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine neoadjuvante Therapie von primär resektablen Lebermetastasen kann insbesondere bei prognostisch ungünstiger Tumorbilologie (z. B. kurzes krankheitsfreies Intervall oder synchrone Metastasierung, Anzahl und Lokalisation der Metastasen etc.) erfolgen. Kann durch diese systemische Therapie eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, so sollte die Resektion möglichst zeitnah (d. h. nach 2 – 3 Monaten Therapie) angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

10.11	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Der Stellenwert einer adjuvanten/additiven medikamentösen Therapie nach Lebermetastasenresektion/-ablation ist nicht gesichert.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei primär resektabler Erkrankung besteht die grundsätzliche Frage, inwieweit durch eine primäre Resektion (oder Intervention) ein längeres krankheitsfreies Intervall oder im besten Fall eine Heilung erreicht werden können. Dies schließt auch eine Oligometastasierung mit ein.

Definition Oligometastasierung

- 1 – 5 Metastasen ggf. mehr falls komplette Eradikation möglich
- Bis zu 2 Organmanifestationen
- Primärtumor resektabel oder schon entfernt
- Alle Metastasen müssen einer lokalen Therapie zugänglich sein

Entscheidend ist die Tumorbiologie der Erkrankung (synchrone vs. metachrone Metastasierung, rasche Tumorprogression, ungünstige molekulare Faktoren etc.). Bei ungünstigen Prognosefaktoren sollte eine neoadjuvante medikamentöse Therapie der Operation vorangestellt werden. Durch eine neoadjuvante Therapie kann auch die Dynamik der Erkrankung besser abgeschätzt werden und bei Progress unter Therapie eine nicht zielführende Operation vermieden werden.

Für die Resektabilität von Lebermetastasen oder Lungenmetastasen können folgende Kriterien herangezogen werden:

- Ausschluss nicht resektabler, extrahepatischer/ extrapulmonaler Metastasen
- > 30 % funktionsfähiges, residuales Lebergewebe postoperativ
- Ausreichendes pulmonales Residualvolumen postoperativ
- R0-Resektion möglich
- Ausreichender Sicherheitsabstand zu kritischen Lebergefäßen
- Keine hepatische Insuffizienz, keine Leberzirrhose Child B oder C
- ECOG 0–2
- Keine schwere Komorbidität

Nichtoperative ablative Verfahren sind die Radiofrequenzablation, die Lasertherapie oder die stereotaktische Bestrahlung. Für diese Behandlungsformen liegen nur sehr wenige Daten zum Gesamt-Überleben vor. Vergleichende, randomisierte Studien zur onkologischen Gleichwertigkeit dieser Therapieansätze gibt es nicht.

Die Resektabilität von Metastasen sollte von einem erfahrenen Organchirurgen (Leber/ Lunge/Peritoneum) entschieden werden. Das Gesamttherapiekonzept und die Einordnung der möglichen Resektion in das Therapiekonzept müssen von einem multidisziplinären Tumorboard entschieden werden. Bisher gibt es keine sichere Definition der Kriterien, die einen in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen charakterisieren. Von der Einholung einer Zweitmeinung insbesondere auch im Bereich der Metastasenchirurgie sollte Gebrauch gemacht werden.

Bei technischer Resektabilität und günstigen Prognosekriterien ist der klinische Nutzen einer neoadjuvanten/präoperativen Therapie nicht sicher belegt. Dieser wurde in einem systematischen Review, mit überwiegend retrospektiven kontrollierten Beobachtungsstudien, einer randomisierten Studie sowie mehreren nicht kontrollierten Analysen untersucht. Insgesamt ist kein Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) nachweisbar.

In der Bewertung der präoperativen Therapie kommt der EORTC-40983-Studie (EPOC) eine zentrale Bedeutung zu. In diese Studie wurden Patienten mit überwiegend günstigen Risikofaktoren eingeschlossen (1-4 resektable Lebermetastasen, 52 % 1 Lebermetastase, 26 % 2 Lebermetastasen, 65 % metachrone Metastasierung). Bei primär resektabler Lebermetastasierung wurden eine perioperative Chemotherapie (6 Zyklen FOLFOX4 jeweils vor und nach der Operation) mit der alleinigen Operation verglichen. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Das Ziel, durch eine

perioperative Chemotherapie eine PFS-Verlängerung mit einer Hazard Ratio von ≤ 0.71 zu erreichen, wurde bei den randomisierten Patienten knapp verfehlt (HR 0.79; 95% KI, 0.62-1.02; $p=0.058$). Darüber hinaus zeigte die Auswertung des 5-Jahresüberlebens keinen Überlebensvorteil. Im Arm der perioperativen Chemotherapie lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 51 % (95% KI 45–58) im Vergleich zu 48 % (95% KI 40–55) in der Gruppe der primär operierten Patienten [988]. Einschränkend muss hier darauf hingewiesen werden, dass das statistische Design (Power) der Studie nicht dazu ausgelegt war, um einen Überlebensvorteil zu belegen [989], [988], [990].

Die Schlussfolgerungen aus der EPOC-Studie gelten für eine prognostisch günstigere Patientenpopulation. Entsprechend sollte bei günstiger Prognose (z.B. langes krankheitsfreies Intervall bei metachroner Metastasierung) und technisch einfacher Resektabilität (geringe Anzahl und günstige Lokalisation der Metastasen), eine primäre Metastasenresektion angestrebt werden. Bei Vorliegen prognostisch ungünstiger Kriterien kann dagegen primär eine systemische Therapie erfolgen. Daten aus einer randomisierten japanischen Studie zeigten zwar eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine 6-monatige adjuvanten Chemotherapie mit FOLFOX nach Resektion von Lebermetastasen, jedoch keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben. Insgesamt kann eine adjuvante/additive medikamentöse Therapie außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Der Nutzen einer adjuvanten/additiven Chemotherapie nach R0-Resektion von Metastasen ist nicht sicher belegt. Trotz R0-Resektion von Lebermetastasen bleiben nur ca. 30 % der Patienten langfristig rezidivfrei. Zur Fragestellung des möglichen Nutzens einer adjuvanten Therapie liegen eine gepoolte Analyse von 2 prospektiven randomisierten Studien sowie mehrere retrospektive Analysen vor. In der gepoolten Analyse wurde eine Verbesserung des 5J-DFS (36,7 % vs. 27,7 %) gefunden, die aber knapp das Signifikanzniveau verfehlte ($p=0.058$) [Mitry, E. et al. 2008].

Gleichfalls wurde auch keine signifikante Verbesserung des 5J-OS (52,8 vs. 39,6) erreicht ($p=0.095$). Darüber hinaus ist das 5-FuBolus-Regime, das bei den beiden Studien eingesetzt wurde, heute nicht mehr als Standard anzusehen. Der Nutzen einer nach aktuellen Standards durchgeführten adjuvanten/additiven Chemotherapie ist nicht belegt. In den retrospektiven Analysen wurde ein Einfluss auf das DFS und teilweise OS beschrieben. Allerdings besteht bei fehlender Randomisierung ein beträchtliches Risiko für eine Fehlbeurteilung, insbesondere da Unterschiede in der Zusammensetzung der verglichenen Kohorten (z. B. Patientenzahl, Alter, extrahepatische Metastasierung) bestanden. In einigen Studien wurde kein Einfluss auf das OS gefunden. Einzelne Studien legen einen Nutzen bei höherem Rezidivrisiko (z.B. anhand des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Clinical Risk Score (MSKCC-CRS)) nahe. Insgesamt muss die verfügbare Datenbasis als unbefriedigend bezeichnet werden. Eine weitere Meta-Analyse beinhaltet sowohl perioperative als auch additive Therapie, in einer Netzwerk-Meta-Analyse wurden v.a. verschiedene CTX-Regime miteinander verglichen, sodass keine konklusive Aussage zu Chemotherapie vs. keiner Chemotherapie nach R0-Resektion von Lebermetastasen gemacht werden kann [991], [992].

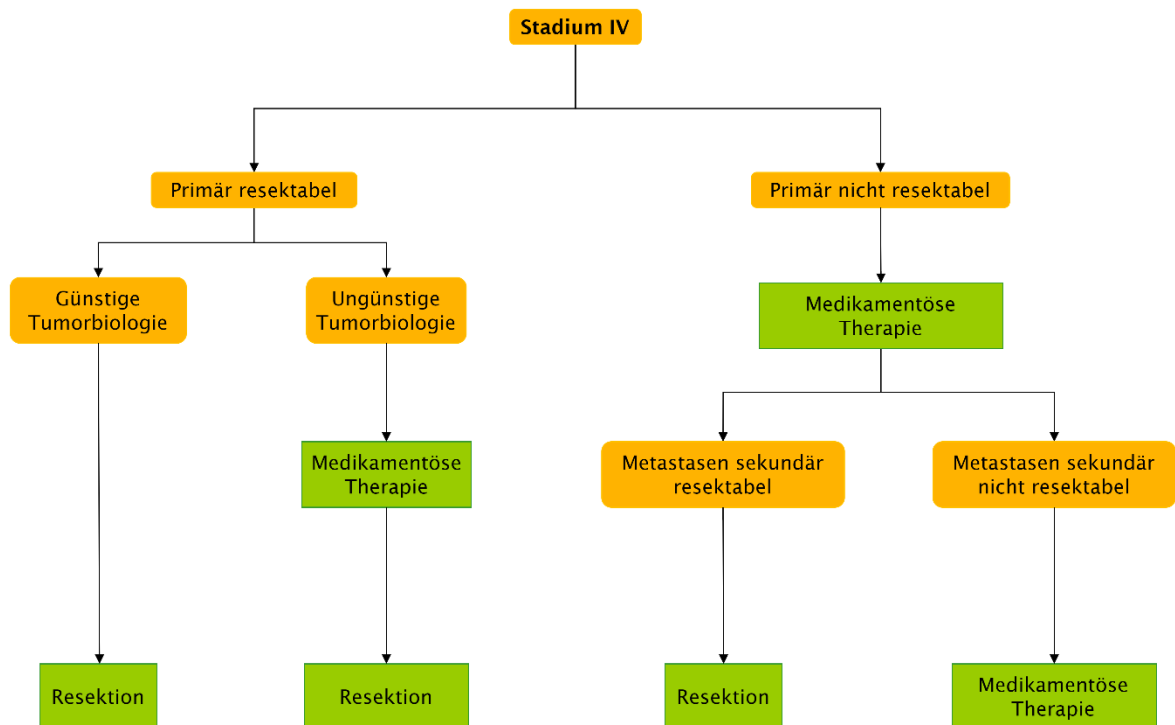


Abbildung 8: Flowchart zu Kapitel 10.2 Resektable Metastasierung

10.3 Nicht resektable Metastasen

10.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Die Resektion eines asymptomatischen Primärtumors (keine Stenosesymptomatik, keine klinisch relevanten Blutungen) bei Patienten mit inoperabler metastasierter Erkrankung soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[665]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Im Rahmen der kombinierten Analyse der Synchronous und der CCRc-IV Studie wurden insgesamt 393 Patienten mit nicht synchronen resektablen Metastasen randomisiert. Die Patienten erhielten entweder primär eine Chemotherapie (n=206) oder eine Resektion des Primärtumors gefolgt von einer medikamentösen Therapie. Die Resektion des Primärtumors konnte das Gesamtüberleben nicht verbessern. Eine Ausnahme stellen blutende Primärtumoren dar. Bei mechanischem Ileus kann neben der Resektion des Primärtumors auch die Anlage eines Stomas sinnvoll sein [\[665\]](#).

10.3.1 Patienten in gutem Allgemeinzustand

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit metastasierten dMMR/MSI-H/KRK sollen eine Checkpointinhibitor-Therapie erhalten. <i>Leitlinienadaptation</i> ASCO Guideline 2022	
	Starker Konsens	

10.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten mit RAS-Wildtyp (RAS-wt) und BRAFwt Erkrankung und linksseitiger Lokalisation des Primärtumors sollen in der Erstlinientherapie mit einer Chemotherapie-Doublette plus anti-EGFR-Therapie behandelt werden. Eine Triplette plus EGFR-AK sollte nicht gegeben werden. <i>Leitlinienadaptation</i> ASCO Guideline 2022, siehe auch Abbildung 9	
	Starker Konsens	

10.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A/B	Patienten mit RAS-Wildtyp (RAS-wt), BRAFwt Erkrankung und rechtsseitiger Lokalisation des Primärtumors sollen in der Erstlinientherapie präferentiell mit einer Chemotherapie-Doublette plus anti-VEGF Therapie behandelt werden. Eine Doublette oder Triplette plus EGFR-AK sollte nicht gegeben werden. In Einzelfällen kann eine Triplette plus anti-VEGF Therapie zum Einsatz kommen. <i>Leitlinienadaptation</i> ASCO Guideline 2022	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖	[993]	
	Starker Konsens	

10.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit RAS-mutierter (RAS-mut) Erkrankung unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors sollen in der Erstlinientherapie präferentiell mit einer Chemotherapie-Doublette oder Triplette +/- Bevacizumab behandelt werden. <i>Leitlinienadaptation</i> ASCO Guideline 2022	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖	[993]	
	Starker Konsens	

10.17	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die optimale Erstlinientherapie bei BRAF-Mutation ist unklar. Es kann eine Chemotherapie-Doublette +/- Bevacizumab oder in Einzelfällen eine Triplette +/- Bevacizumab gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

MSI-H oder dMMR ist bei etwa 4 % der Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom (KRK) vorhanden.

In der Keynote-177 (randomisierte kontrollierte Studie) wurde Pembrolizumab im Vergleich zu FOLFOX mit oder ohne Bevacizumab oder FOLFIRI mit oder ohne Bevacizumab oder Cetuximab bei Patienten mit MSI-H oder dMMR mCRC untersucht. Das progressionsfreie Überleben (PFS) verbesserte sich signifikant mit Pembrolizumab (HR, 0,60; 95% KI, 0,45 bis 0,80), während kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Gesamtansprechrate (RR, 1,32; 95% KI, 0,99 bis 1,76) festgestellt wurde. Patienten, die eine PR oder CR zeigten, hatten nach 24 Monaten eine anhaltende Remission (83 % versus 35 % für Pembrolizumab versus Chemotherapie). Allerdings betrug die Rate der initialen Krankheitsprogression im Pembrolizumab-Arm 29 %, verglichen mit 12 % im Chemotherapie-Arm.

Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher waren im Pembrolizumab-Arm signifikant niedriger. Darüber hinaus führte die Pembrolizumab-Monotherapie zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS), die in einem nachfolgenden Abstract berichtet wurden, zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppen (HR, 0,74; 95% KI, 0,53 bis 1,03) was möglicherweise auf die hohe cross-over (60 %) von der Chemotherapie zu Pembrolizumab in der Intention-to-treat-Population zurückzuführen ist. [\[685\]](#)

Zudem zeigte die Phase-II-nichtrandomisierte Checkmate-142-Studie von Nivolumab plus Ipilimumab vielversprechende Ergebnisse und wird mit der randomisierten Phase-III-Studie Checkmate 8HW dieser Kombination im Vergleich zu Nivolumab allein oder Chemotherapie weiterverfolgt. Die vollständige Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Studie könnte zukünftige Leitlinienempfehlungen beeinflussen. Eine Zulassung für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab liegt noch nicht vor [686].

Patienten mit linksseitigen Primärtumoren und RAS-wt profitieren signifikant von einer Erstlinientherapie mit Anti-EGFR-Antikörpern und Kombinationschemotherapie, während bei Patienten mit rechtsseitigen Primärtumoren und RAS-wt kein Vorteil dieser Therapie festgestellt wurde.

Für die Erstlinientherapie bei Patienten mit RAS-Wildtyp (RASwt) zeigen die Metaanalyse von Ciliberto et al. und die in den Einzelstudien erzielten Ergebnissen den signifikanten Nutzen von Anti-EGFR-Antikörpern (Panitumumab und Cetuximab) in Kombination mit Doublet-Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Doublet-Chemotherapie oder der Kombination mit Anti-VEGF-Antikörpern (Bevacizumab). Dies trifft insbesondere für linksseitige Tumoren zu. Diese Therapie führt zu einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) (HR, 0,71; 95% KI, 0,58 bis 0,85). Bei rechtsseitigen Tumoren ergab sich hingegen kein signifikanter Vorteil für das OS (HR 1,35; 95% KI, 1,0 bis 1,8) [994].

Patienten mit nachgewiesenen Mutationen in den RAS-Genen (KRAS Exon 2-4 und NRAS Exon 2 – 4) sollten nicht mit Anti-EGFR-Antikörpern behandelt werden, da sie keinen Nutzen daraus ziehen. Der Stellenwert der Hinzunahme von Bevacizumab zu einer Doublette oder Triplette bei Vorliegen einer RAS Mutation ist nicht eindeutig klar, da die meisten Studien bei einem Mischkollektiv von Patienten mit oder ohne RAS Mutation durchgeführt wurden. Diese Studien hatten zwar einen Vorteil im PFS, aber keinen im OS ergeben [995].

Die einzige randomisierte Studie zu diesem Thema ist die BECOME Phase 2 Studie aus China, in der 241 Patienten mit RAS mutierter Erkrankung und isolierten Lebermetastasen mit FOLFOX allein oder in Kombination mit Bevacizumab behandelt wurden. Die RR der mit Bevacizumab behandelten Patienten war signifikant höher (55 vs. 37 %, $p < 0.001$), das PFS mit 9.5 vs. 5.6 Monaten (Median $p < 0.001$) und auch das OS mit 26 vs. 21 Monaten (Median, $p = 0.03$). Außerdem war die R0 Resektionsrate mit 22 vs. 6 % signifikant ($P < 0.001$) erhöht [996].

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse und Analysen, dass die Behandlung von mCRC unter Berücksichtigung des RAS-Status des Patienten und der Tumorlokalisation personalisiert werden muss, um den größtmöglichen Nutzen zu erzielen. Die Verwendung von Anti-EGFR-Antikörpern in der Erstlinientherapie bietet signifikante Vorteile für Patienten mit linksseitigen RASwt mCRC.

Die Erstlinientherapie bei BRAF mutierter Erkrankung leitet sich ausschließlich aus retrospektiven Subgruppenanalysen ab. Die größte Subgruppe (n=115) stammt aus einer Meta-Analyse von Patienten, die entweder mit einer Triplette oder Doublette jeweils in Kombination mit Bevacizumab behandelt wurden. Im OS wurde kein signifikanter Unterschied gesehen (HR 1.1, CI 0.75-1.73). Der Stellenwert von Bevacizumab wurde in dieser Untersuchung nicht geklärt. In einer weiteren Metaanalyse [997] von 70 Patienten, die entweder mit FOLFOX oder FOLFIRI allein oder in Kombination mit Cetuximab behandelt wurden, zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied im

Gesamtüberleben von 14 vs. 10 Monaten zugunsten der mit Cetuximab behandelten Gruppe (HR 0.62, CI 0.36-1.06, p=0.08).

10.3.2 Patienten in reduziertem Allgemeinzustand

10.18	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei herabgesetztem Allgemeinzustand können in Abwägung zu Best-Supportiv-Care Fluoropyrimidine als Monotherapie (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabine) oder in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden. Bei RAS-wt Patienten können auch EGFR-AK als Monotherapie zum Einsatz kommen. Auch Doubletten in reduzierter Dosis können eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein herabgesetzter Allgemeinzustand ist nicht klar definiert, es sei denn, man orientiert sich ausschließlich am ECOG oder Karnofsky-Index. Grundsätzlich sollte man zwischen einem (ausschließlich) durch die Tumorerkrankung reduziertem und einem überwiegend durch Ko-Morbiditäten reduziertem AZ unterscheiden. Dadurch ist dies auch in hohem Maße eine klinische Entscheidung. Bei überwiegend (ausschließlich) durch die Tumorerkrankung reduziertem AZ kann auch (gerade) bei einem ECOG 3 eine intensive medikamentöse Therapie indiziert sein.

Die AVEX-Studie evaluierte die Effektivität einer Kombination aus Capecitabin plus Bevacizumab bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) und verglich diese im Rahmen eines Phase III Designs mit einer Capecitabin Monotherapie. Überwiegend wurden Patienten mit einem Performance Status ECOG 0 (45 %) und ECOG 1 (45 %) eingeschlossen. Die Häufigkeit von Patienten mit ECOG ≥ 2 betrug unter 10 %. Als primärer Endpunkt wurde das PFS untersucht. Unter der Behandlung mit Capecitabin plus Bevacizumab wurde eine signifikante Verlängerung des PFS (9,1 vs. 5,1 Monate; HR 0,53, $p < 0,0001$; primärer Studienendpunkt) sowie eine Steigerung der ORR (19 % vs. 10 %; $p = 0,04$) erreicht. Das Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) betrug 16,8 Monate im Kontrollarm und 20,7 Monate in der mit Capecitabin und Bevacizumab behandelten Gruppe (HR 0,79, 95% KI 0,57–1,09; $p = 0,18$), dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Behandlung kann grundsätzlich als gut verträglich eingestuft werden. Die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen (SAEs) lag unter der Capecitabin-Monotherapie bei 31 %, unter der Kombination von Capecitabin und Bevacizumab bei 30 %. Analysen der Lebensqualität wurden nicht durchgeführt.

Diese Daten werden durch eine randomisierte Phase II Studie unterstützt, die bei Patienten durchgeführt wurde, die für eine Erstlinientherapie mit Irinotecan nicht in Betracht kamen. Auch in dieser Studie lag die Häufigkeit der Patienten mit ECOG 2 unterhalb von 10 %. In dieser Population wurde Bevacizumab plus 5-FU/LV mit einer alleinigen 5-FU/LV-Behandlung verglichen. Die Zugabe von Bevacizumab zu 5-FU/LV induzierte eine signifikante Steigerung des PFS (9,2 vs. 5,5 Monate; HR 0.50, $p = 0.0002$) sowie eine nicht signifikante Steigerung des OS (16,6 vs. 12,9 Monate; HR 0.79, $p = 0.16$) und der ORR (26,0 % vs. 15,2 %, $p = 0.055$). Die Evaluation des FACT-C Scores zeigte keinen negativen Effekt von Bevacizumab auf die Lebensqualität (QOL). Die

mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität lag im Bevacizumab-Arm bei 3,2 Monaten und im Placebo-Arm bei 2,3 Monaten (HR 0,66; $p=0,016$) [998].

Kleinere Phase II Studien ergaben eine Ansprechrate von 10 % und eine stabile Erkrankung von 34 – 58 % auf eine Cetuximab Monotherapie in zum Teil unselektioniertem Kollektiv [999].

Zusammengefasst weisen diese Studienergebnisse darauf hin, dass die Erstlinien-Chemotherapie mit einem Fluoropyrimidin und Bevacizumab bei älteren Patienten und solchen, die für eine initiale Irinotecan-basierte Therapie nicht geeignet waren, effektiv ist und damit für diese Patientenpopulation eine sinnvolle Behandlungsoption darstellt. Außerdem scheint eine Cetuximab Monotherapie in Einzelfällen eine Option darzustellen.

10.3.3 Dauer der Erstlinientherapie

10.19	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine Therapie mit Pembrolizumab bei dMMR/MSI-H Tumoren wird bei guter Verträglichkeit bis zum Progress und für maximal 2 Jahre durchgeführt.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung zur Dauer der Erstlinientherapie basiert auf den Daten der Keynote 177 Studie, in der Patienten mit MSI-H Tumoren mit Pembrolizumab bei guter Verträglichkeit entweder bis zum Progress oder für maximal 35 Therapiezyklen behandelt wurden. Für die noch nicht zugelassene Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab wurde die Therapie bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt.

10.20	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine Erstlinienchemotherapie sollte nach Möglichkeit über einen Zeitraum von 4 – 6 Monaten bei anhaltender Tumorverkleinerung und guter Verträglichkeit ggf. auch länger durchgeführt werden. Limitierend für den Einsatz von Oxaliplatin ist die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, deren Inzidenz und Schwere mit der kumulativen Dosis von Oxaliplatin zunimmt.	
	Starker Konsens	

10.21	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B/0	Im Rahmen einer Erstlinienchemotherapie kann die Behandlung pausiert oder im Sinne einer Erhaltungstherapie deeskaliert werden. Dies sollte insbesondere bei einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie in Betracht gezogen werden.	
Level of Evidence 1b	[685] , [1000]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Traditionell wurde eine Erstlinienchemotherapie bei CRC bis zum Progress oder intolerabler Toxizität gegeben und nicht für eine fixierte Anzahl an Zyklen.

Aufgrund der durch Oxaliplatin induzierten Polyneuropathie können FOLFOX oder CAPOX im Regelfall nicht länger als 4 – 6 Monate verabreicht werden. In der MACRO- sowie auch der CAIRO3-Studie wurden vor Beginn der Erhaltungstherapie 6 Zyklen CAPOX (4,5 Monate) gegeben. In der AIO KRK-0207 Studie folgte die Erhaltungstherapie nach 6 Monaten. Gleichfalls wurde auch in der TRIBE-Studie die Dauer der Erstlinientherapie auf maximal 12 Zyklen der 2-wöchentlich gegebenen Chemotherapie beschränkt, woraufhin eine Erhaltungstherapie mit 5-FU plus Bevacizumab einsetzte und bis zur Progression fortgeführt wurde [\[1001\]](#), [\[1002\]](#).

Nach einem limitierten Einsatz einer Oxaliplatin Doublette hat eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab allein keine Bedeutung. Eine Weiterbehandlung mit Capecitabine allein führt zu einer signifikanten Verlängerung des PFS. Ob eine Kombination aus Fluoropyrimidin + Bevacizumab dies noch weiter verbessern kann, ist mangels Datenlage unklar. Weder mit einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab allein, Fluoropyrimidine allein oder der Kombination wurde eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens beobachtet.

Bei Verwendung einer Kombination aus FOLFOX und Panitumumab (PANAMA Studie) ist die Deeskalation zu 5-FU plus Panitumumab hinsichtlich des PFS einer alleinigen FU Therapie gegenüber statistisch überlegen, beim Gesamtüberleben zeigte sich ein nicht signifikanter Vorteil für die Kombination (HR 0.84 (95% KI, 0.60 to 1.18) P = 0.32) [\[1003\]](#). In der VALENTINO Studie war die Deeskalation zu einer alleinigen Panitumumab Therapie der Kombination aus 5-FU und Panitumumab im PFS signifikant unterlegen (HR 1.51 95% KI, 1.11-2.07; P = 0.009), während sich im Gesamtüberleben kein Unterschied zeigte (HR, 1.13; 95% KI, 0.71-1.81; P = 0.60) [\[1004\]](#).

Das heißt, dass im Rahmen der Erstlinientherapie bei anhaltendem Ansprechen die Therapie nach 4 bis 6 Monaten entsprechend dem Patientenwunsch entweder deeskaliert oder pausiert werden kann [\[1005\]](#).

Die optimale Dauer einer Erstlinientherapie mit FOLFIRI ist nicht klar. Für Irinotecan gibt es keine kumulative/irreversible Toxizität. Daher kann diese Behandlung oft bis zum Erreichen eines optimalen Ansprechens bzw. intolerablen Toxizität fortgesetzt

werden. Eine “on/off”-Therapie (2 Monate Therapie im Wechsel mit 2 Monaten Pause) war einer kontinuierlichen Therapie nicht unterlegen [\[1006\]](#).

Bei Patienten, die eine initiale Monochemotherapie mit einem Fluoropyrimidin erhalten, sollte diese Behandlung bis zur Progression fortgesetzt werden.

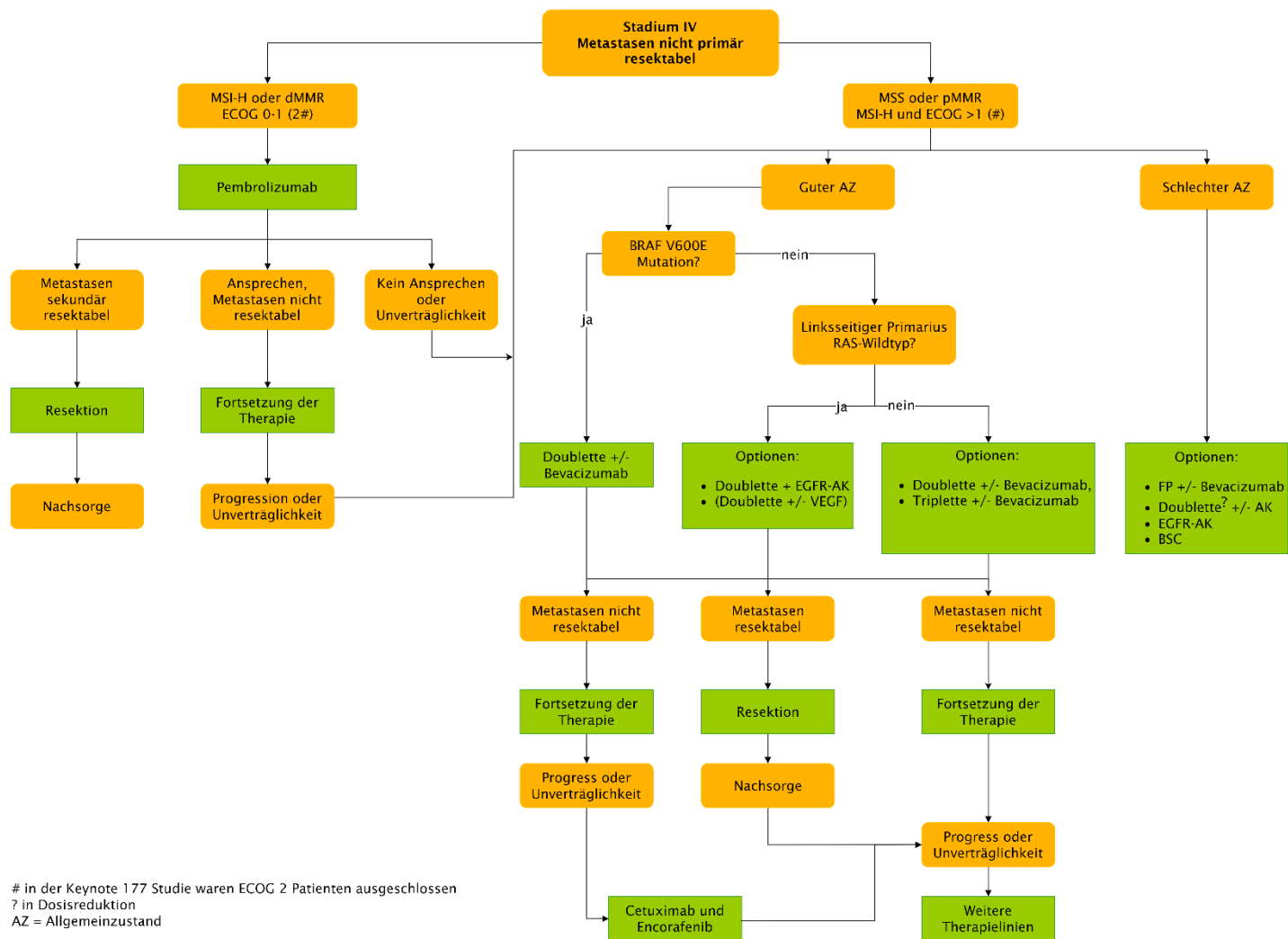


Abbildung 9: Flowchart zu Kapitel 10.3 Nicht resektable Metastasen

10.4 Zweitlinientherapie

10.22	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Auswahl der Zweitlinientherapie richtet sich nach den in der Erstlinientherapie eingesetzten Substanzen und nach dem molekularen Profil des Tumors.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Patienten mit BRAF-V600E-Mutation führt einer Kombination aus Encorafenib und Cetuximab in der Zweitlinie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von 3,0 Monaten (HR 0.60, CI 0.45-0.79, $p > 0.001$).

Nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie kann bei Patienten mit MSI-H-Tumoren Pembrolizumab oder die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab eingesetzt werden [\[1000\]](#).

Patienten ohne BRAF-Mutation oder MSI-H

Nach einer Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden und vice versa. Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Doublette Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie die alternative Doublette (FOLFOX oder FOLFIRI) + Bevacizumab Einsatz finden.

Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens von 1,4 Monaten (HR 0,81, CI 0.69-0.94, $P = 0.0062$) [\[1007\]](#).

In einer Subgruppenanalyse war ein Effekt auf das Gesamtüberleben nur in der Gruppe der RASwt Patienten beobachtet worden (11,1 vs. 15,4 Monate, HR 0.69, CI 0.53-0.90; $P = 0.0052$) während in der RASmut Gruppe kein Unterschied zu sehen war (RASmut 10,0 vs. 10,4 Monate, HR = 0.92, CI: 0.71–1.18 $P = 0.4969a$) [\[1008\]](#).

Für Patienten, die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 1,4 Monate (HR 0.817, CI 0.713-0.937; $P = 0.003$) [\[1009\]](#).

In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Patienten, die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 1,6 Monate (HR 0,844, CI 0,730–0,976; $p=0,0219$) [\[1010\]](#).

Patienten mit RAS-Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen Anti-EGFR-Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus Anti-EGFR-Antikörper plus der zur Erstlinientherapie alternativen Chemotherapie-Doublette behandelt werden.

Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata oder vice versa wird nicht durch Daten unterstützt.

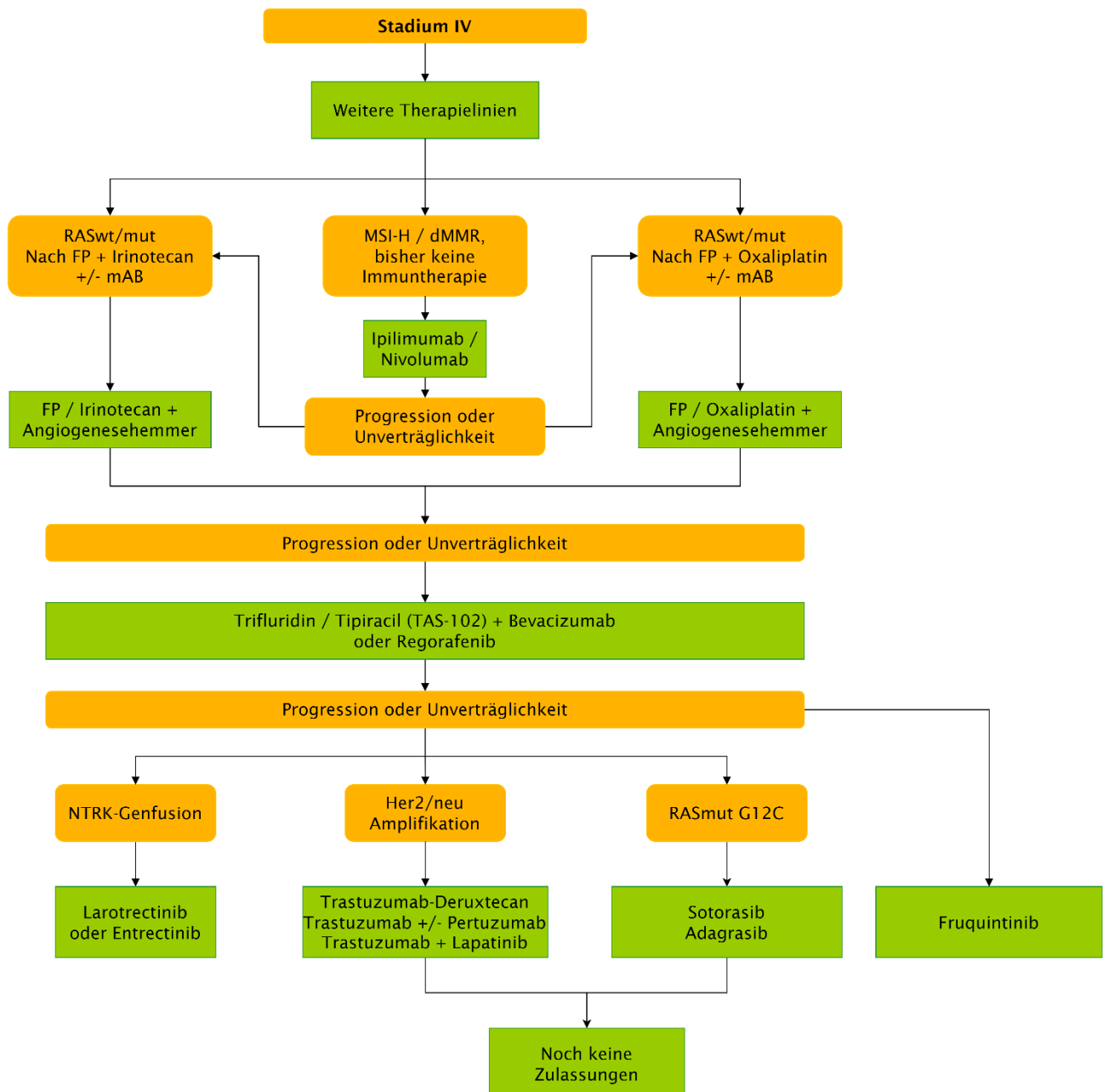


Abbildung 10: Flowchart zu weiteren Therapielinien

10.5 Therapie in späteren Linien

10.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Trifluridin/Tipiracil sollte in Kombination mit Bevacizumab bei Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien/Antikörper durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind, eingesetzt werden. Weitere zugelassene Optionen sind Fruquintinib, Regorafenib und NTRK-Inhibitoren.	
Level of Evidence 1b	[1011] , [1012]	
	Konsens	

Hintergrund

Ein **Re-Challenge von Cetuximab oder Panitumumab** sollte nur bei Pat. erfolgen, bei denen im Rahmen einer liquid biopsy keine RAS- und/oder BRAF-Mutationen nachweisbar sind.

Bei Versagen oder Intoleranz der etablierten Chemotherapeutika und monoklonalen Antikörper sollte **Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab** eingesetzt werden. In der Sunlight Studie konnte mit dieser Kombination ein Gesamtüberleben von 10.8 Monaten gegenüber 7.5 Monaten für die Monotherapie erzielt werden (HR 0.61; 95% KI, 0.49 to 0.77; $P < 0.001$) [\[1013\]](#).

NTRK-Inhibitoren: Larotrectinib/Entrectinib können bei Vorliegen einer NTRK-Genfusion mit allen verfügbaren Chemotherapien/Antikörpern vorbehandelten Patienten eingesetzt werden. [\[1014\]](#), [\[742\]](#), [\[1015\]](#)

Die oralen Multikinase-Inhibitoren Fruquintinib und Regorafenib haben im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei stark vorbehandelten Pat. geführt. Fruquintinib ist indes noch nicht zugelassen (Stand: Januar 2024), Regorafenib in Deutschland nicht verfügbar.

Her2/neu Amplifikation (noch keine zugelassenen Präparate)

Liegt bei metastasiertem KRK eine HER-2-Amplifikation vor, so wird derzeit zunächst eine Behandlung gemäß des RAS- und BRAF-Mutationsstatus empfohlen. Bei behandlungsrefraktären Tumoren kann eine auf den HER-2 Status gezielte Behandlung erwogen werden. Hier liegen Daten (insbesondere, aber nicht ausschließlich nach anti-EGFR Therapie und bei linksseitigen Tumoren) aus verschiedenen Phase-II-Studien vor. Zukünftige Therapieoptionen könnten Trastuzumab/Lapatinib, Trastuzumab/Pertuzumab, Trastuzumab/Tucatinib oder Trastuzumab-Deruxtecan sein.

Patienten mit KRAS G12C-Mutationen zeigten in der dreiarmligen Phase-III CodeBreak-300-Studie mit der Kombination aus Sotorasib (960 mg) und Panitumumab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Ansprechrate und dem PFS im Vergleich mit einer Trifluridin/Tipiracil- oder Regorafenib-Therapie bzw. einer Kombination aus niedriger

dosiertem Sotorasib (240 mg) und Panitumumab; eine Zulassung für Sotorasib besteht beim mCRC noch nicht [\[697\]](#).

10.24	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Im Einzelfall kann bei leberdominanter Erkrankung nach Tumorboard-Beschluss eine SIRT/Transarterielle Radioembolisation (TARE) erwogen werden.	
	Konsens	

Siehe auch [Empfehlung 7.28](#) und Hintergrund-Text im [Kapitel 7.7.1](#)

11 Nachsorge

Nach Diagnose und Therapie eines kolorektalen Karzinoms ist unabhängig vom Tumorstadium eine adäquate ärztliche Betreuung sinnvoll. Nach kurativer Therapie besteht für 5 Jahre ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv, welches bei ca. 15 – 20 % liegt. Das Risiko ist höher bei genetischer Veranlagung [872] und bei fortgeschrittenen Tumorstadien [1016], [1017]. Lokoregionäre Rezidive treten statistisch sehr viel früher auf als metachrone Tumore und bestimmen den Beginn der endoskopischen Nachsorge [1018]. Hieraus leitet sich grundsätzlich die Begründung für eine Nachsorge und deren Ausgestaltung ab: Ein Rezidiv sollte früh entdeckt werden, da so ein operativer Zweiteingriff in kurativer Absicht möglich ist. Objektive Ziele sind neben der Heilung oder Lebensverlängerung bei Rezidiv, der Nachweis von Zweittumoren sowie der Nachweis und die Beseitigung nicht Rezidiv bedingter Folgen der Tumorkrankheit oder der operativen Therapie. Subjektive Ziele der Nachsorge sind auf die Verbesserung der physischen wie psychischen Lebensqualität des Patienten ausgerichtet [1019].

In einem Cochrane-Review von 2019 mit 19 eingeschlossenen Studien (13.261 Teilnehmer) [1020] konnte gezeigt werden, dass eine intensive Nachsorge im Vergleich mit keiner oder einer minimalen Nachsorge zu keiner krebsspezifischen – oder Gesamtmortalitätssenkung führte. Auch gab es keinen Unterschied bei der Anzahl der nachgewiesenen Rezidive. Die Anzahl der Operationen nahm jedoch trotzdem zu, ebenso die Komplikationsrate durch diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Ein Unterschied bei der Lebensqualität, bei Ängsten und Depressionen zeigte sich nicht. Gleichzeitig stiegen die Kosten und auch die Zeit, die Patienten und Ärzte brauchten.

Da eine Intensivierung der Nachsorge andererseits keine Vorteile für Gesamt- und tumorspezifisches Überleben erbringt [1021], bleibt die Einschätzung der Tumorbiologie und patientenspezifischer Faktoren ein wichtiges Kriterium für die Planung der Nachsorgeuntersuchungen.

11.1 Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium I-III

Eine Unterscheidung von T1 Karzinomen, die aufgrund ihrer Risikokriterien nicht endoskopisch, sondern primär onkologisch reseziert werden sollen, von denen im Stadium UICC II, erscheint nicht mehr notwendig. In den internationalen Leitlinien wird diese ebenso wenig vollzogen.

11.2 Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium I bis III

11.1	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 1a	Nach R0-Resektion von kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums I bis III sollten regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (siehe Empfehlung 10.1) empfohlen werden, sofern sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben.	
	[1022] , [1023] , [1024] , [1025] , [1026] , [1027] , [1028] , [1029] , [1030] , [1031] , [1032] , [1033] , [1034]	
	Starker Konsens	

In der [Tabelle 17](#) ist das empfohlene Nachsorgeschema bei Patienten mit einem kolorektalem Karzinom UICC I bis III dargestellt.

Tabelle 17: Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom UICC I bis III

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36 ⁺	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X*		X							X
Abdomensonografie				X				X	X ⁺	X	X
Spiralcomputertomografie **				X							

* Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist.

** Eine Metaanalyse ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission, dass nach individueller Entscheidung den Patienten entweder die Abdomensonografie oder die Spiralcomputertomographie empfohlen werden kann.

⁺Die DEGAM sieht – v.a. unter Berücksichtigung aktuellerer Daten [\[1020\]](#) und in Anlehnung an die kanadischen Leitlinien-Empfehlungen [\[832\]](#) keine ausreichenden Argumente für den Vorteil der wiederholten Abdomensonografie und einer sich über mehr als 3 Jahre erstreckenden Nachsorge.

11.3 Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge

Zu den Inhalten der Nachsorge werden folgende Empfehlungen gegeben:

11.3.1 Anamneseerhebung

11.2	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Eine symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Anamnese und körperliche Untersuchung tragen wenig zur frühzeitigen Entdeckung eines Rezidivs bei kolorektalem Karzinom bei. Dennoch sollten diese ärztlichen Basismaßnahmen vor jeder weiteren Untersuchung erfolgen [\[1035\]](#), [\[1036\]](#).

11.3.2 Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA)

11.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 4	Der Nutzen der Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) in der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms – insbesondere bei Patienten mit prätherapeutisch nicht erhöhten Werten – wird kontrovers diskutiert. Die Bestimmung von CEA bei prätherapeutisch erhöhten CEA-Werten kann nach kurativ intendierter Therapie erfolgen.	
	[1032] , [1037] , [1038]	
	Konsens	

Hintergrund

CEA wird in der Nachsorge in einer Literaturübersicht nicht empfohlen [\[1039\]](#). Amerikanische (ASCO) und europäische (EGTM, European Group on Tumour Markers) Leitlinien zur Nachsorge enthalten jedoch das CEA [\[1035\]](#), [\[1036\]](#), [\[1040\]](#), wobei die Bestimmung alle 2 – 3 Monate in den ersten 2 Jahren empfohlen wird. Jüngere Metaanalysen ergeben ebenfalls keine klarere Entscheidungsgrundlage. Während der CEA Bestimmung in einer Metaanalyse ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben zugeschrieben wurde [\[1034\]](#) und in einer prospektiven Analyse durch CEA-Bestimmung Rezidive früher zu diagnostizieren und damit häufiger kurative Ansätze zu erreichen waren (Mant Health Technology Assessment 2017) bleibt das Bild insgesamt uneinheitlich. So zeigte eine Metaanalyse von Shinkins et al. dass weder die Anzahl, noch die Zeitintervalle oder die Grenzwerte genau definiert sind, um prognostische und therapeutische Schritte zu begründen [\[1041\]](#). Signifikante Einflüsse lassen sich aufgrund

der unterschiedlichen Endpunkte und der sehr verschiedenen Nachsorge-Pläne in den ausgewerteten Studien kaum erkennen.

11.3.3 Sonografie

11.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Die Sonografie kann zur Detektion von Lebermetastasen nach kurativ intendierter Therapie eingesetzt werden. Der Nutzen der Sonografie in der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms im Hinblick auf eine mögliche Verbesserung der krebisbedingten Mortalität kann nicht beurteilt werden.	
Level of Evidence 5	[1027] , [1029] , [1042]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Sensitivität der Sonografie zum Nachweis von Lebermetastasen schwankt in einem weitem Bereich zwischen 53 % und 82 % [\[1043\]](#). Sie ist der Computertomografie in dieser Hinsicht in den meisten Studien unterlegen. In einer kontrollierten randomisierten Studie [\[1044\]](#) erwies sich der Einsatz von Sonografie und Computertomografie ohne Einfluss auf Überleben und Resektionsrate der nachgesorgten Patienten. Lediglich in einer Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien stellte sich der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens zur Beurteilung der Leber als statistisch signifikanter Überlebensvorteil dar [\[1045\]](#). Erfolgte die Berechnung dieses Ergebnisses nicht als Odds Ratio, sondern als Risikodifferenz, so war dieser Vorteil nicht mehr nachweisbar [\[1045\]](#). Da die Sonografie schneller und kostengünstiger als andere bildgebende Verfahren ist, wurde von den Teilnehmern der Konsensuskonferenz der abdominelle Ultraschall zur Entdeckung von Lebermetastasen in der Nachsorge empfohlen.

11.3.4 Endosonografie

Hintergrund

Endosonografische Nachsorgeuntersuchungen beim Rektumkarzinom erwiesen sich in einer Studie zur Erkennung von lokoregionären Rezidiven nach sphinkter-erhalten-der Rektumresektion als hilfreich, wenn dieses Verfahren mit einer EUS-gesteuerten Biopsie kombiniert wurde [\[1046\]](#). 68 perirektalen Läsionen in der EUS standen 36 tatsächliche nachgewiesene Lokalrezidive bei 312 Patienten gegenüber. 12 Rezidive konnten mittels Proktoskopie erkannt werden. Bei 22 der endosonographisch gesehenen Läsionen war die Histologie positiv. Bei 41 Läsionen war sie negativ und bei 5 wurde kein verwertbares Ergebnis erhalten. Bei 18 der 68 Patienten beeinflusste die Endosonografie das weitere Vorgehen [\[1046\]](#). Zur primären Diagnostik wird die EUS in der Nachsorge wegen der mit der Biopsie verbundenen Invasivität nicht empfohlen. Sie ist jedoch bei der weiteren Abklärung von mit anderen Methoden entdeckten lokoregionären Rezidiven des Rektumkarzinoms nützlich.

11.3.5 Röntgen-Thorax Untersuchung

Da die wenigen bisherigen RCTs keine eindeutigen Ergebnisse bringen, ist eine Aussage über den Nutzen von Röntgen Thorax Untersuchungen nicht möglich.

11.3.6 Computertomografie

11.5	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 1b	Die Computertomografie ist zur Erkennung von Lebermetastasen, von Lokalreziden im kleinen Becken sowie von Lungenmetastasen technisch geeignet.	
	[1032] , [1033] , [1047] , [1048] , [1049] , [1050] , [1021]	
	Konsens	

Hintergrund

Während Pita-Fernandez 2014 noch einen Vorteil von häufigeren CT Nachsorgeuntersuchungen zeigte (11 RCTs mit 4055 Patienten HR 0,80 (KI 0,66-0,8)) [\[1034\]](#), sind bei der neuesten Cochrane-Analyse und Einschluss der neueren Daten von Jeffery 2019 dieser Unterschied nicht mehr signifikant [\[1020\]](#). Das FACT-RCT aus 2017 zeigte zwar deutlich mehr Rezidive durch häufigere CTs (15,3 % zu 7,3 %), aber weder das Gesamtüberleben (5,8 % vs. 25,1 %, p = 0.79) noch das disease-free survival (13,8 % vs. 14,3 % p = 0.92) unterschied sich signifikant [\[1034\]](#).

11.4 Koloskopie

11.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A/B	Allen Patienten soll prä- oder innerhalb von 6 Monaten postoperativ eine komplette Koloskopie empfohlen werden. Eine Koloskopie sollte nach einem Jahr und bei unauffälligem Befund im fünften Jahr empfohlen werden. Bei Neoplasienachweis in der Koloskopie, sollte entsprechend den Empfehlungen Empfehlung 6.5 und Empfehlung 6.13 – Empfehlung 6.18 verfahren werden.	
Level of Evidence 2b	[1028] , [1051] , [1052] , [1053] , [1054]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ziel einer endoskopischen Nachsorge ist es, metachrone Neoplasien und

Anastomosen-rezidive in einem kurativen Zustand zu entdecken. Hierbei sollte beachtet werden, dass in einer Metaanalyse verschiedener randomisierter kontrollierter Studien gezeigt wurde, dass die koloskopische Nachsorge weniger effektiv als die Suche nach extramuralen Rezidiven ist [1055]. Ferner geht die Koloskopie mit Kosten und einer – wenn auch geringen – Komplikationsrate sowie zeitlichen wie personellen Ressourcenverbrauch einher.

Eine Metaanalyse von 27 Studien (mit 15803 Patienten) von 2019 zeigte, dass gut 90 % aller anastomosennahen kolorektalen Rezidivkarzinome und gut 53 % aller anastomosenernenden Karzinome durch Koloskopien innerhalb von 36 Monaten detektiert werden konnten, weswegen insbesondere in den ersten drei Jahren eine Koloskopie erfolgen sollte [1018].

Die erforderliche Häufigkeit von Koloskopien in der Nachsorge wurde in einer Studie untersucht, die eine intensive koloskopische Nachsorge (im ersten Jahr alle 3 Monate, im 2. und 3. Jahr alle 6 Monate und danach jährlich) mit einem weniger intensiven Protokoll (nach 6, 30 und 60 Monaten) verglich [1049]. Rezidive wurden bei 8,1 % der intensiv nachgesorgten und bei 11,4 % der weniger häufig koloskopierten Patienten gefunden. Während sich das Gesamtüberleben nicht unterschied, zeigte sich eine statistische Signifikanz für mehr asymptomatische Rezidive und eine bessere Prognose der erneut operierten Patienten. Die Häufigkeit von metachronen Tumoren wird in dieser Studie nicht angegeben. Die hohe Frequenz an Koloskopien wirkte sich nicht auf das Gesamtüberleben aus, zumal die meisten Rezidive extraluminal entstehen, sodass ein weniger belastendes Protokoll für die Patienten ausreichend effektiv ist.

In einer Studie wiesen 20 von 1.002 Patienten (3,1 %) ein Zweitkarzinom auf, wovon 9 innerhalb von 18 Monaten entdeckt wurden [1050]. Eine fortgeschrittene Neoplasie (definiert als Adenom > 1 cm, villöse Histologie, HGD oder Karzinom) fand sich häufiger (15,5 %) bei einer Koloskopie nach 36 – 60 Monaten im Vergleich zu einer frühzeitigeren Untersuchung innerhalb von 18 Monaten (6,9 %). Eine frühzeitigere Koloskopie war zwar nicht mit einem besseren Überleben in der Nachsorge assoziiert, die Autoren kommen aber zu dem Schluss, dass eine erste Koloskopie 12 Monate nach der Operation gemacht werden sollte, um möglicherweise bei der Indexuntersuchung übersehene metachrone Karzinome rechtzeitig zu entdecken. Aufgrund dieser Daten erfolgt jetzt die Empfehlung, die erste Nachsorgekoloskopie 12 Monate nach dem Zeitpunkt der Operation durchzuführen.

Auch Rex et al. betonen, dass das primäre Ziel der Koloskopie in der Nachsorge weniger die Entdeckung eines seltenen Anastomosenzidivs als das Auffinden metachroner Neoplasien ist [1051]. 2 – 7 % der Patienten wiesen mindestens einen metachronen Tumor auf. Inwieweit es sich um echte metachrone Läsionen handelte oder um übersehene synchrone Karzinome bei der ersten Koloskopie, kann anhand der Daten nicht entschieden werden. Dennoch empfehlen auch die Autoren dieser Leitlinie, eine erste Koloskopie 12 Monate nach Tumorresektion durchzuführen. Sie begründen diese Empfehlung mit einer Publikation aus dem Jahr 1993 eines Tumorregisters in Nebraska, das eine jährliche Inzidenz von metachronen Tumoren von 0,35 % ergab [1056]. Da ein lebenslanges Risiko für metachrone Tumoren besteht, ist eine dauerhafte koloskopische Nachsorge analog der Vorsorge für das Kolonkarzinom indiziert [1052].

11.5 Zeitlicher Ablauf der Nachsorge

11.7	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Der Beginn der Nachsorge errechnet sich ab dem Zeitpunkt der Operation.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den ersten drei Jahren nach der Operation eines kolorektalen Karzinoms treten 90 % der Rezidive auf, wobei nach 5 Jahren praktisch keine neuen Rezidive mehr festgestellt werden [\[1021\]](#). Dies gilt auch für das Rektumkarzinom, obwohl bei dieser Tumorklassifikation auch später noch lokoregionäre Rezidive beobachtet wurden [\[1057\]](#). Dies rechtfertigt jedoch nicht, die Nachsorge über das 5. postoperative Jahr hinaus auszudehnen.

Die Konsensuskonferenz entschied sich bei Fehlen eindeutiger Daten für eine Koloskopie 12 Monate und 60 Monate nach Resektion. Über den Zeitpunkt nach 5 Jahren sollten lediglich Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen.

11.6 Altersbegrenzung der Nachsorge

In kontrollierten Studien zur Nachsorge wurden Patienten bis 87 Jahre eingeschlossen [\[1044\]](#), [\[1058\]](#), [\[1059\]](#), [\[1060\]](#), [\[1061\]](#), [\[1062\]](#). Die Studienlage für Patienten, die älter als 75 Jahre alt sind, ist uneinheitlich, so dass eine Nachsorge nur nach individueller partizipativer Entscheidung getroffen werden sollte. Sinnvollerweise sollten jedoch Operabilität, biologisches Alter, Begleiterkrankungen und der Wille, sich gegebenenfalls erneut operieren zu lassen, die Art und Dauer der Nachsorge bestimmen.

11.7 Sonderfälle

Bzgl. der Nachsorge nach lokaler Abtragung von low-risk T1 Karzinomen wird auf die Empfehlungen [Empfehlung 6.4](#), [Empfehlung 6.11](#) – [Empfehlung 6.12](#) und [Empfehlung 6.5](#) sowie [Empfehlung 6.19](#) und deren Hintergrund-Texte verwiesen.

11.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach kurativer Metastasentherapie sollte eine strukturierte Nachsorge empfohlen werden: CT-Thorax/Abdomen alle 3 Monate im ersten Jahr und danach alle 6 Monate bis zum fünften Jahr.	
	Starker Konsens	

12 Supportivtherapie

12.1 Psychoonkologie, Ernährungstherapie, Komplementärtherapie, Palliativmedizin

Allgemeines zur Supportivtherapie

In diesem Kapitel werden Themen behandelt, die teilweise detailliert in eigenen Querschnittsleitlinien behandelt werden – entsprechende Querverweise sind genannt.

Ergänzend dazu sei hier auch darauf hingewiesen, dass sich Leitlinienempfehlungen zu therapieinduzierter Nausea und Emesis, Diarrhoe, Mucositis, Neurotoxizität, Hämatotoxizität und Hauttoxizität in der aktuell gültigen Fassung der [S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“](#) und zu Fatigue in der aktuell gültigen Fassung der S3-Leitlinie „Müdigkeit“ finden.

Im Kontext der eingesetzten teilweise sehr intensiven Therapieregime beim Kolonkarzinom (z. B. FOLFOXIRI + Bevacizumab) ist eine adäquate Supportivtherapie zwingend erforderlich.

12.1.1 Psychoonkologie

12.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine patientenorientierte Information über psychoonkologische Unterstützungsangebote soll frühzeitig und krankheitsbegleitend sichergestellt werden. <i>S3-Leitlinienadaptation Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen</i>	
	Starker Konsens	

12.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend dem individuellen Bedarf in allen Sektoren der Versorgung sowie in allen Phasen der Erkrankung angeboten werden. <i>S3-Leitlinienadaptation Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen</i>	
	Starker Konsens	

12.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Krebspatienten und ihre Angehörigen sollen wohnortnah Zugang zu ambulanten qualitätsgesicherten psychoonkologischen Unterstützungs- und Behandlungsangeboten in allen Phasen der Erkrankung erhalten. <i>S3-Leitlinienadaptation</i> Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen	
	Starker Konsens	

12.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Krebspatient*innen und ihre Angehörigen sollen über qualifizierte Unterstützungsangebote der Krebs-Selbsthilfe (Gespräche mit Gleichbetroffenen, Hilfestellungen zum Umgang mit Erkrankung, Therapien und Therapiefolgen im Alltag) in jeder Phase des Versorgungsprozesses informiert werden. <i>S3-Leitlinienadaptation</i> Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen	
	Starker Konsens	

12.5	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Unterstützungsangebote von qualifizierten Selbsthilfevertreter*innen sollen gemäß Zertifizierungsbedingungen für Krebszentren in die psychosoziale Versorgung einbezogen werden. <i>S3-Leitlinienadaptation</i> Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Über den gesamten Verlauf einer Krebserkrankung treten unterstützungswürdige und behandlungsbedürftige psychische Belastungen und Störungen mit einer Häufigkeit von 20 – 35 % (Krebspatienten aller Tumorlokalisationen und Krankheitsstadien) auf. Es überwiegen Anpassungsstörungen (F 43.12), akute Belastungsreaktionen (F 43.0) gefolgt von depressiven Störungen (Major Depression 8-20 %, Dysthymie 5-15 %) [\[1063\]](#), [\[1064\]](#), [\[1065\]](#).

Für die Gruppe der Patienten mit kolorektalen Karzinomen liegen vergleichbare Zahlen vor [\[1066\]](#), [\[1067\]](#). Bei Überlebenden kolorektaler Karzinome ist eine hohe persistierende Belastung dokumentiert [\[1068\]](#). Fortgeschrittenes Krankheitsstadium, ausgeprägte funktionelle Beeinträchtigung und hoher somatischer Beschwerdedruck sind mit höherem Risiko psychischer Störungen verbunden [\[1069\]](#).

Die zusätzliche Anlage eines Kolostoma bedeutet in der Regel eine eingreifende Veränderung für betroffene Patienten. Die Akzeptanz fällt umso schwerer, je beeinträchtigender die Funktionseinschränkungen sind und je massiver die körperliche Entstellung empfunden wird. Das Selbstwertgefühl der Patienten kann durch ein Stoma deutlich vermindert werden, sodass körperliche, sportliche und soziale Aktivitäten wie auch die Aufnahme der beruflichen Tätigkeit als schwierig und belastend erlebt werden und zu psychischen Beeinträchtigungen führen können. Gerade die äußerlich sichtbare Körperv Veränderung durch ein Stoma erschwert die Anpassung und führt zu Selbstwert- und Anpassungsstörungen bis hin zu einer Depression [1067], [1070].

Bei vielen Betroffenen werden Scham- und auch Ekelgefühle sowie Schmutz- und Geruchsängste zu einer großen psychischen Belastung, die das Bedürfnis nach Intimität gänzlich in den Hintergrund treten lassen. Insofern empfinden Stomaträger häufig ihr Sexualleben durch das Stoma negativ beeinflusst [1071].

Ein beträchtlicher Prozentsatz psychischer Störungen bei Tumorpatienten wird nicht adäquat diagnostiziert und bleibt unzureichend behandelt [1065], [1072], [1073].

Körperliche, psychische und soziale Probleme können zahlreiche Funktionsstörungen nach sich ziehen, die einer psychoonkologischen Versorgung oder Mitversorgung bedürfen. Von besonderer Bedeutung für Patienten mit kolorektalem Karzinom sind dabei (aus der Liste der allgemein in der [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#) benannten selektiert) sensorische Beeinträchtigungen (Sensibilitätsstörungen, Polyneuropathien, Einschränkungen im Geruchs- und Geschmacksempfinden – u. a. durch Oxaliplatin-haltige Chemotherapie, gastrointestinale und urologische Funktionsstörungen (Verdauungsstörungen, Blasen- und Darminkontinenz, Miktionsstörungen, Passagestörungen, Schluckstörungen); sexuelle Funktionsstörungen (eingeschränkte Libido, fehlende Lubrikation, Erektionsstörungen, und kognitive Funktionseinschränkungen (Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Feinmotorik, mentale Erschöpfung)). Zu den relevanten psychischen Funktionsstörungen zählen gemäß [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#) Einschränkungen der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion; Einschränkungen der Kontaktfähigkeit; Einschränkungen der Problemlösefähigkeit und des Umgangs mit der Erkrankung (u. a. Probleme bei Sinn- und Sinnfindung, bei der Entwicklung einer kämpferischen Haltung, bei der Selbstermutigung und Selbstbestätigung, bei der Akzeptanz der Krankheit, bei Informationssuche und Ablenkung); mangelnde Fähigkeit, soziale Unterstützung zu mobilisieren; Probleme bei der Lebensstiländerung sowie Einschränkungen der Genussfähigkeit [1074], [1075], [1076], [1077], [1078], [1079], [1080], [152]. Soziale Funktionsstörungen nach [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#) zeigen sich als Beeinträchtigungen im Alltag, Einschränkungen des selbständigen Wohnens und Lebens sowie der Selbstversorgung (waschen, anziehen, Essenszubereitung); Einschränkungen der Mobilität (das Haus verlassen, Besorgungen machen, Beförderung, Arztbesuche); schulische und berufliche Einschränkungen (Arbeitsproduktivität, Leistungsfähigkeit, Umfang der Beschäftigung, körperliche Arbeitsanforderungen, psychosoziale Arbeitsanforderungen, Probleme mit Vorgesetzten, Stress). Weiterhin sind Einschränkungen im Zusammenhang mit der Kinderbetreuung, in der familiären und sozialen Interaktion und in der Betreuung von Angehörigen sowie Einschränkungen in der Freizeitbeschäftigung und der Inanspruchnahme von Angeboten des Gesundheitswesens zu nennen [1074], [153], [154], [1081].

Das psychische Befinden der Patienten sollte regelmäßig im Krankheitsverlauf, d.h. in allen Krisenphasen und besonders zu Zeiten mit erwartbar hoher Belastung ermittelt werden.

Für die Bedarfsermittlung sollten geeignete und standardisierte Instrumente oder geeignete Assessmentverfahren eingesetzt werden. Weiterführende Informationen zu Bedarfsermittlung und den Stellenwert standardisierter Messinstrumente finden sich insbesondere in Kapitel 7 „Diagnostik“ und Kapitel 5 „Psychosoziale Belastung“ der [S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen](#).

Alle Patienten mit kolorektalem Karzinom sollen von ihren medizinischen Behandlern (Ärzten/Pflegekräften) über die Verfügbarkeit professioneller psychischer Unterstützung bzw. Mitbehandlung informiert werden. Eine patientenorientierte frühzeitige Information über psychoonkologische Unterstützungsangebote im Behandlungsverlauf kann eine individuell abgestimmte, am individuellen Bedarf orientierte psychoonkologische Versorgung einleiten.

Weiterführend wird auf die [S3-Leitlinie Psychoonkologie](#), hingewiesen, AWMF-Registernummer: 032/051OL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>

12.2 Ernährungstherapie

12.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Ab Diagnose einer Tumorerkrankung soll die regelmäßige Erfassung von Nahrungsaufnahme, Gewichtsveränderung und BMI – unter Nutzung etablierter Verfahren (e.g. NRS 2002, MUST) – erfolgen. Leitlinienadaptation ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer	
Level of Evidence	[1082]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ernährungs- und Stoffwechselstörungen sind bei Krebspatienten häufig, haben prognostische Bedeutung [\[1083\]](#), [\[1084\]](#) und sind oft gut behandelbar [\[1085\]](#).

Das Screening auf Ernährungsrisiken soll das Bewusstsein schärfen und eine frühzeitige Erkennung und Behandlung ermöglichen. Um effizient zu sein, sollte das Screening kurz, kostengünstig und hochsensibel sein und eine gute Spezifität aufweisen.

Zu diesem Zweck werden der BMI (Body-Mass-Index), Gewichtsverlust und die Nahrungsaufnahme direkt oder mit Hilfe validierter Ernährungsscreening-Tools erhoben, z. B. Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Screening Tool für Unterernährung (MST), Mini Nutritional Assessment Short Form Revised [\[1086\]](#). Aufgrund der Tatsache, dass die medizinischen und finanziellen Auswirkungen von Unterernährung als hoch eingeschätzt werden, wurde in einigen Ländern ein obligatorisches Screening eingeführt [\[1087\]](#), [\[1088\]](#), [Healthcare Improvement Scotland](#).

Das Ergebnis des obligatorischen Screenings hängt davon ab, ob infolge eines abnormalen Screenings Maßnahmen ergriffen werden und von der Wirksamkeit der eingeleiteten Behandlungsstrategien.

Abnormale Screening-Ergebnisse liefern allein nicht genug Informationen für die Entwicklung individueller Ernährungspläne, sondern es muss ein anschliessendes Ernährungsassessment stattfinden.

Bei Patienten mit schwerer Anorexie und Stoffwechselentgleisungen können diese Veränderungen durch eine individuelle multimodale unterstützende Behandlung zwar gemildert, aber nicht vollständig rückgängig gemacht werden [1089], [1090].

12.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Betroffenen mit Kolonkarzinom mit Mangelernährung oder einem Risiko für Mangelernährung sollte eine Ernährungsintervention empfohlen werden. Diese sollte die Steigerung der oralen Nahrungsaufnahme durch Ernährungsberatung, die Beseitigung von hemmenden Symptomen und die Verordnung von oraler Nahrungssupplementation (ONS, „Trinknahrung“) beinhalten. Leitlinienadaptation ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer	
Level of Evidence	[1082]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine Daten, die den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Ernährungsintervention belegen. Mangelernährung ist jedoch mit einer schlechteren Prognose verbunden, und es ist schwierig, eine bestehende Mangelernährung bei Krebspatienten mit Stoffwechselstörungen wieder reversibel zu machen [1091], [1092]. Daher sollte eine Ernährungstherapie vorzugsweise dann eingeleitet werden, wenn die Patienten noch nicht schwer mangelernährt sind und wenn das Ziel der Behandlung die Aufrechterhaltung oder Verbesserung des Ernährungszustands ist [1093], [1094]. Patienten, bei denen aufgrund der Nebenwirkungen der Behandlung eine Anorexie oder gastrointestinale Symptome zu erwarten sind, sollte eine Ernährungsunterstützung angeboten werden.

Schwer mangelernährte Patienten, die sich in aktiver Behandlung befinden, sollte sofort eine Ernährungstherapie angeboten werden.

Neben der Unterstützung der Gesundheit spielen Nahrung und Essen eine wichtige Rolle zur psychologischen Stabilisierung und sozialen Integration und damit zu Auswirkungen auf die Lebensqualität. Die Ernährungsberatung sollte darauf abzielen, all diese Aspekte zu erhalten oder zu verbessern [1095].

Formen der Ernährungsunterstützung

Im Allgemeinen sollte die erste Form der ernährungsbezogenen Unterstützung die Ernährungsberatung hinsichtlich der Bewältigung von Symptomen und zur Förderung der Aufnahme von energiereichen Lebensmitteln und Flüssigkeiten sein. Eine energie-

und eiweißreiche Ernährung ist die bevorzugte Methode zur Aufrechterhaltung oder Verbesserung des Ernährungszustands. Der zusätzliche Einsatz von ONS wird empfohlen, wenn mit einer angereicherten Diät die Ernährungsziele nicht erreicht werden. Die Ernährungsberatung umfasst Ernährungsanamnese, Diagnose und Ernährungstherapie. Dies sollte von geschulten Ernährungsfachkräften (registrierte/anerkannte Diätassistenten oder Ernährungsberater) auf der Grundlage des Nutrition Care Prozesses durchgeführt werden. Dies umfasst die Berechnung oder Messung des Energie- und Nährstoffbedarfs, die Nahrungszubereitung und/oder Veränderung der Textur oder des Nährstoffgehalts, Erhöhung der Mahlzeitenhäufigkeit durch Aufteilung der Speisen auf mehrere kleine Mahlzeiten, Anreicherung der Speisen mit energiereichen und eiweißhaltigen Zusätzen, das Angebot oraler Nahrungsergänzungsmittel, ein Mahlzeitenplan mit Schwerpunkt auf unterstützende Interventionen zur Verbesserung der oralen Nahrungsaufnahme (z. B. Behandlung von Mukositis und anderen Symptomen), der Verdauung (z. B. Pankreasenzyme) oder der Absorption (z. B. Verlangsamung des schnellen Magen-Darm Transits) und Antiemetika. Die Anwendbarkeit von Leitlinienempfehlungen zu diesen Themen wird verbessert durch die Verwendung standardisierter diagnostischer Instrumente und therapeutischer Verfahren [\[1096\]](#), [\[1097\]](#), [\[1098\]](#), [\[1099\]](#).

Künstliche Ernährung ist indiziert, wenn Patienten nicht in der Lage sind, angemessen zu essen (z. B. keine Nahrung für mehr als eine Woche oder weniger als 60 % des Bedarfs für mehr als 1 – 2 Wochen). Wir empfehlen enterale Ernährung, wenn die orale Ernährung trotz Ernährungsinterventionen (Beratung, orale Nahrungsergänzungsmittel) unzureichend bleibt, und parenterale Ernährung, wenn die enterale Ernährung nicht ausreichend oder machbar ist.

Belege für Ernährungsinterventionen

Die Ernährungstherapie bei Krebspatienten, die mangelernährt sind oder dem Risiko einer Mangelernährung ausgesetzt sind, verbessert nachweislich Körpergewicht und Energiezufuhr, nicht aber das Überleben [\[1099\]](#), [\[1100\]](#).

12.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei erhöhtem Risiko für Mangelernährung nach Stomaanlage, -rückverlagerung soll den Betroffenen mit Kolorektalkarzinom eine Ernährungsberatung empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt derzeit keinen Rechtsanspruch auf eine ambulante Ernährungsberatung im deutschen Gesundheitswesen. Jedoch erstatten alle gesetzlichen Krankenkassen anteilig Kosten für eine Ernährungstherapie. Nach § 43 SGB V wird der Anspruch auf „ergänzende Leistungen der Rehabilitation“ geregelt. Danach kann die Krankenkasse „wirksame und effiziente Patientenschulungsmaßnahmen für chronisch Kranke erbringen; Angehörige und ständige Betreuungspersonen sind einzubeziehen, wenn dies aus medizinischen Gründen erforderlich ist“, heißt es darin. Wichtig ist hier, dass es sich um eine sog. Kann-Leistung handelt. Das heißt, ein Patient hat keinen Anspruch auf eine solche GKV-Leistung, sondern es ist immer nur eine Einzelfallentscheidung.

Je nach Krankenkasse werden die Kosten nach Antragstellung durch den Patienten in unterschiedlichem Ausmaß anteilig rückerstattet. Grundsätzlich muss durch den Arzt die ärztliche Notwendigkeit bestätigt werden. Mit dieser Bescheinigung können sich die Patienten dann an eine Ernährungsfachkraft wenden, welche einen Kostenvorschlag erstellt, den der Patient dann gemeinsam mit der ärztlichen Notwendigkeitsbescheinigung bei seiner Krankenkasse einreichen kann. Die Krankenkasse gibt dann Bescheid, ob und zu welchem Anteil sie die Kosten der Ernährungsberatung rückerstattet.

Unter Ernährungsfachkräften werden Diätassistenten und entsprechend qualifizierte Ernährungswissenschaftler/Oecotrophologen oder Abgänger vergleichbarer Studiengänge verstanden. Derart qualifizierte und nach spezifischer Fachkompetenz und nach Region (Postleitzahlen) geordnete Ernährungsberater können von den Internetseiten der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE), des Verbands der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband (VDD) oder des Berufsverbands Oecotrophologie (VDOE) abgerufen werden. Diese Fachkräfte sind flächendeckend in Deutschland verfügbar.

12.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Eine kolorektale Resektion soll eingebettet in ein multimodales perioperatives Managementkonzept (mPOM) stattfinden. Leitlinienadaptation POMGAT-Leitlinie	
Level of Evidence	[1101] , [1102]	

Hintergrund ([Adaptation POMGAT-Leitlinie](#))

mPOM-Konzepte führen sowohl in der offenen als auch in der laparoskopischen Kolon- und Rektum-Chirurgie in den aktuellen Metaanalysen zu einer Reduktion von Komplikationen, zu einer kürzeren postoperativen Krankenhausverweildauer und zu einer rascheren Wiederaufnahme der Darmtätigkeit. Die Mortalität sowie die Inzidenz an Wundinfekten werden durch mPOM nicht. Dies belegen auch weitere aktuelle RCTs.

12.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Perioperativ können Patienten, die sich einer kolorektalen Resektion im Kontext eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts (mPOM) unterziehen, durch eine auf perioperative Interventionen spezialisierte Fachkraft begleitet werden. Leitlinienadaptation POMGAT-Leitlinie	
Level of Evidence	[1103]	

Hintergrund ([Adaptation POMGAT-Leitlinie](#))

Bezüglich des Einsatzes von mPOM-Fachkräften existiert eine nicht verblindete RCT bei Kolorektalchirurgie. Es zeigt sich unter anderem eine höhere Adhärenz, ein rascherer Kostaufbau, weniger Schmerzen sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer bei Betreuung durch eine mPOM-Fachkraft. Aufgrund der fehlenden Verblindung, dem monozentrischen Setting und eher geringer Fallzahl resultiert nur die oben genannte Kann-Empfehlung.

Zu anderen Organ-Entitäten (Ösophagus, Magen, Leber und Pankreas) kann bei fehlenden Daten nur eine Kann-Empfehlung abgegeben werden.

12.3 Bewegungstherapie

12.11	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Regelmäßige körperliche Aktivität soll empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Drei Kohortenstudien [\[1104\]](#), [\[1105\]](#), [\[1106\]](#) zeigen, dass durch körperliche Aktivität nach kurativer Therapie eines kolorektalen Karzinoms sowohl die Rezidivrate als auch die Mortalität abgesenkt werden. Die Aktivität bei unbehandeltem Karzinom beeinflusst diese Parameter nicht. Der positive Effekt körperlicher Aktivität findet sich auch bei übergewichtigen Patienten. Eine alleinige Gewichtsveränderung im Anschluss an die adjuvante Therapie hat dagegen keinen Einfluss auf die Prognose.

Eine statistisch signifikante Risikoreduktion für die krankheitsspezifische Mortalität tritt ab einer wöchentlichen körperlichen Belastung von 3 Stunden auf.

12.12	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Alle Patienten, unabhängig von der Art der Operation und einer eventuellen Stomaanlage, sollen nach Entlassung aus dem Krankenhaus zu reichlich körperlicher Aktivität beraten und ermutigt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Viele Stomaträger möchten sich gerne (wieder) sportlich betätigen, bekommen aber nur wenig hilfreiche Hinweise oder Übungsempfehlungen, wann und wie sie Bauchmuskulatur wieder trainieren können, ohne z. B. die Gefahr einer Hernienbildung zu vergrößern.

12.4 Komplementärmedizin

12.4.1 Komplementäre und alternative Medizin

Komplementäre Verfahren beruhen auf unterschiedlichen Methoden und Substanzen, die zum Teil aus der Naturheilkunde stammen oder auf andere Weise Gedanken eines ganzheitlichen Therapiekonzepts verfolgen.

Sie ersetzen keine aktive antitumorale oder supportive Therapie, sondern stellen ergänzende Methoden dar, die es dem Patienten ermöglichen, selbstständig tätig zu werden.

Komplementäre Therapien können Neben- und Wechselwirkungen haben. Deshalb ist es sinnvoll, dass eine Beratung zu komplementärmedizinischen Behandlungen durch onkologisch erfahrene Ärzte durchgeführt wird.

Ziel einer Beratung zur Integrativen Onkologie ist auch ein Patienten-Empowerment und um dies zu erreichen, benötigt es einen systematischen Ablauf des Gesprächs und entsprechende kommunikative Fähigkeiten. Dem Patienten werden Möglichkeiten aus den komplementärmedizinischen Maßnahmen aufgezeigt, durch eine umfassende Aufklärung über die Indikation, Kontraindikation und mögliche Wechselwirkungen wird er befähigt selber Entscheidungen zu Methoden zu treffen, die zu seiner Therapie passen und die begleitend zur laufenden konventionellen Therapie ohne erhöhtes Risiko angewendet werden können. Eine Beratung hat also per se nicht das Ziel, eine konkrete Methode zur Anwendung zu bringen, sondern die Entscheidungsfähigkeit des Patienten zu fördern. Je nach Berufsgruppe können aber auch andere Schritte damit verknüpft werden, so können z. B. Patienten zusammen mit ihren Ärzten zu einer Entscheidung kommen (sog. shared decision making), oder es können sich auch konkrete Maßnahmen anschließen.

Für ein Beratungsgespräch zur Komplementärmedizin wurden von der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft basierend auf einer systematischen Literaturrecherche und einem Delphiverfahren Empfehlungen und Standards publiziert [\[1107\]](#).

12.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Alle Patienten sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zu aktuellen und geplanten Anwendungen von komplementären Maßnahmen befragt werden und gezielt auf mögliche Interaktionen zwischen diesen Anwendungen und der Krebstherapie hingewiesen werden. Siehe hierzu auch den Fragebogen zur strukturierten Erfassung der Nutzung komplementärmedizinischer Verfahren und Methoden. S3-Leitlinienadaptation Komplementärmedizin bei onkologischen PatientInnen	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die umfangreiche Dokumentation in der [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#) zeigt, dass für die meisten Methoden der komplementären und alternativen Medizin nur wenig wissenschaftliche Daten vorliegen. Während einige Studien einen Benefit in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen der onkologischen Therapie oder für die Lebensqualität zeigen, gibt es nur in wenigen Studien systematisch erfasste Daten zu potenziellen Schäden in Form von Nebenwirkungen und Interaktionen. Hier gibt es großen Forschungsbedarf. Aktuelle Projekte zur Etablierung von Online-Datenbanken zu möglichen Interaktionen haben das Ziel größerer Transparenz und leichter Zugänglichkeit, sind aber in ihrer Wertigkeit noch nicht beurteilbar. Hilfreich können hier standardisierte Abläufe der Sprechstunde und standardisierte Fragebögen sein, sowohl im Erstkontakt als auch in den Wiederholungssitzungen [\[1108\]](#), [\[1107\]](#).

12.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Alle Patienten sollen frühestmöglich und im Verlauf wiederholt zu Ihrem Interesse an Informationen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen befragt werden und bei Interesse soll auf verlässliche Informationsquellen verwiesen werden. S3-Leitlinienadaptation Komplementärmedizin bei onkologischen PatientInnen	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Interesse von Patienten mit einer Tumorerkrankung an komplementärer und alternativer Medizin ist hoch. Im Durchschnitt nutzen ca. die Hälfte aller Patienten im Verlaufe ihrer Erkrankung und Therapie oder nach Abschluss der Therapie mindestens eine dieser Methoden oder Verfahren [\[1109\]](#). In einigen Patientengruppen werden Nutzerraten von über 90 % gefunden. Hierzu gehören insbesondere die Patientinnen mit Brustkrebs. Der typische Nutzer ist eher weiblich und hat einen hohen Bildungsstand. Die Nutzerrate ist auch bei jüngeren Menschen höher als bei älteren [\[1110\]](#), [\[1111\]](#), [\[1112\]](#). Die Nutzung von komplementärer Medizin erfolgt aus unterschiedlichen Gründen. Zunächst einmal gibt es eine Gruppe von Patienten, die damit gezielt Nebenwirkungen lindern wollen oder allgemein ihre körperlichen Kräfte

während der Therapie unterstützen oder nach Abschluss der Therapie schneller regenerieren möchten. Eine zweite Gruppe wünscht sich eine Unterstützung und damit Verbesserung der Wirksamkeit der konventionellen Therapie. Ein häufiges Motiv ist aber auch der dringende Wunsch, selbst aktiv werden zu können und zum Therapieerfolg beizutragen. Eine kleinere Gruppe der Patienten möchte auch alleine mit alternativer Therapie die Krebserkrankung „bekämpfen“ [1110]. Deshalb ist es wichtig, Krebspatienten über seriöse Informationsquellen, die evidenzbasierte Informationen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen geben, zu informieren. Seriöse Gesundheitsinformationen sollten aktuell, sachlich richtig, laienverständlich, ausgewogen, werbefrei und transparent bezüglich der Informationsquelle und der Interessenslage des Anbieters sein [1113]. Das Manual Patienteninformation des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin beschreibt wie unter Anwendung von Qualitätskriterien, der Einbeziehung wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie der Bedürfnisse der Patienten evidenzbasierte Patienteninformationen erstellt werden können [1114].

12.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Beratung zu komplementärmedizinischen Maßnahmen soll einer systematischen, auf die Bedürfnisse der Patienten ausgerichteten Gesprächsführung folgen, sowie die aktuelle Evidenz berücksichtigen. S3-Leitlinienadaptation Komplementärmedizin bei onkologischen PatientInnen	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Beratungen zu komplementärmedizinischen Maßnahmen werden von verschiedenen Berufsgruppen durchgeführt. Ziel einer Beratung zur Integrativen Onkologie ist auch ein Patienten-Empowerment und um dies zu erreichen, benötigt es einen systematischen Ablauf des Gesprächs und entsprechende kommunikative Fähigkeiten. Dem Patienten werden Möglichkeiten aus den komplementärmedizinischen Maßnahmen aufgezeigt, durch eine umfassende Aufklärung über die Indikation, Kontraindikation und mögliche Wechselwirkungen wird er befähigt selber Entscheidungen zu Methoden zu treffen, die zu seiner Therapie passen und die begleitend zur laufenden konventionellen Therapie ohne erhöhtes Risiko angewendet werden können. Eine Beratung hat also per se nicht das Ziel, eine konkrete Methode zur Anwendung zu bringen, sondern die Entscheidungsfähigkeit des Patienten zu fördern. Je nach Berufsgruppe können aber auch andere Schritte damit verknüpft werden, so können z. B. Patienten zusammen mit ihren Ärzten zu einer Entscheidung kommen (sog. shared decision making), oder es können sich auch konkrete Maßnahmen anschließen.

Für ein Beratungsgespräch zur Komplementärmedizin wurden von der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft basierend auf einer systematischen Literaturrecherche und einem Delphiverfahren Empfehlungen und Standards publiziert [1107].

12.4.2 Alternative Heilmethode

Es gibt eine Reihe von „alternativ“ zur wissenschaftlich empfohlenen Therapie angebotenen Therapien, für deren Einsatz es keine Rationale gibt. Hierzu gehören u. a.:

Ukrain, Vitamin B 17 (Aprikosenkerne, Bittermandel), „insulinpotenzierte Therapie“, kohlenhydratarme Diät, „Vitamine nach Dr. Rath“, „Neue Germanische Medizin“, Eigenblutzytokine, Zapper, „Redifferenzierungstherapie“. Es ist wichtig Patienten vor diesen Angeboten durch klare Stellungnahmen zu schützen.

12.5 Palliativversorgung

12.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird. S3-Leitlinienadaptation Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung	
Level of Evidence 1-	[1115] , [1116] , [1117] , [1118] , [1119] , [642] , [1120] , [1121] , [1122]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Palliativmedizin/Palliativversorgung (Synonyme: Palliative Care, Palliativ- und Hospizversorgung)

Palliativmedizin/Palliativversorgung verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Patienten mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren Angehörigen zu verbessern oder zu erhalten. Dies erfolgt mittels Prävention und Linderung von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich [\[1123\]](#). Palliativmedizin/Palliativversorgung bejaht das Leben und sieht das Sterben als natürlichen Prozess; weder beschleunigt noch zögert sie den Tod hinaus [\[1124\]](#). In dieser Leitlinie werden die Begriffe Palliativmedizin und Palliativversorgung als Synonyme verwendet. Beide Begriffe werden – dem englischen Palliative Care entsprechend – in einem weit gefassten Verständnis benutzt. Palliativmedizin und Palliativversorgung werden demnach als Oberbegriff für alle Aktivitäten zur Verbesserung der Lebensqualität verwendet, die für Menschen mit nicht-heilbaren, lebensbedrohlichen (Krebs-)Erkrankungen gelten und betonen den interdisziplinären und multiprofessionellen besonderen Charakter dieses Versorgungsbereichs. Palliativmedizin wird demnach nicht auf den medizinischen und/oder ärztlichen Beitrag reduziert, sondern umfassend im Sinne der multiprofessionellen Palliativversorgung verstanden. Trotz historisch unterschiedlicher Entwicklungen in Deutschland sind Palliativ- und Hospizversorgung als ein gemeinsamer Ansatz bzw. eine gemeinsame Haltung zu verstehen. Hospizbegleitung wurzelt im bürgerschaftlichen Engagement. Begleitet werden Patienten am Ende ihres Lebens sowie deren Angehörige – zu Hause, in palliativmedizinischen Tageskliniken und in stationären Hospizen. Haupt- und Ehrenamtliche arbeiten in multiprofessionellen Teams zusammen, um eine Betreuung zu bieten, die sich an den individuellen Bedürfnissen und Entscheidungen orientiert und hierbei Würde, Frieden und Ruhe anstrebt [\[1124\]](#) (Glossar der [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Wenn im Folgenden von „Palliativversorgung“ gesprochen wird, sind immer beide Formen, d.h. die Allgemeine und Spezialisierte Palliativversorgung (kurz: APV und SPV) gemeint. Sollte nur eine der Formen gemeint sein, wird dies explizit benannt. Grundsätzlich soll jeder von einer Krebserkrankung betroffene Patient Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben, z. B. in Form von ausliegenden Flyern an Orten, wo der Patient aufgrund seiner Krebserkrankung behandelt und betreut wird.

Aufklärung über und ggf. die Durchführung von Palliativversorgung sind also ab der Diagnosestellung einer nicht-heilbaren oder mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht-heilbaren Erkrankung indiziert. Da jede Diagnose einer Krebserkrankung den Patienten mit der eigenen Endlichkeit konfrontiert, ist es Aufgabe des behandelnden Arztes zu klären, welche Tiefe der Information über Palliativversorgung zu welchem Zeitpunkt vom Patienten als angemessen angesehen wird. Die Aufklärung über den (höchstwahrscheinlich) nicht-heilbaren Charakter der Krebserkrankung und über Möglichkeiten der tumorspezifischen Therapien ist primär Aufgabe des behandelnden Arztes. Die Aufklärung über Inhalte der Palliativversorgung kann auch durch ein in der Palliativversorgung erfahrenes Team bzw. durch einzelne Teammitglieder erfolgen. Die Einschätzung, dass eine onkologische Erkrankung „nicht-heilbar“ ist, beruht auf prognostischen Wahrscheinlichkeiten. Diese statistischen Erkenntnisse sind immer mit einer prognostischen Unsicherheit im Einzelfall verbunden, weshalb jeder Einzelfall individuell beurteilt werden muss [1125]. Bei diesbezüglicher prognostischer Unsicherheit kann eine Einschätzung auch gemäß der WHO Definition für Palliative Care erfolgen, die von einer „schweren, lebensbedrohlichen Erkrankung“ spricht [1126]. Neben tumorbiologischen Parametern, die eine Prognoseabschätzung erlauben, spielen patientenindividuelle Faktoren wie Allgemeinzustand, Komorbidität und soziale Einbindung eine wesentliche Rolle. Ein Patient, der bereits vor Diagnosestellung einer Krebserkrankung aufgrund anderer Begleiterkrankungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt ist, hat ein höheres Risiko für Komplikationen unter einer Therapie und eine höhere Wahrscheinlichkeit, die Therapie abubrechen [1127], [1128], [1129], [1130]. Das wiederum wird von vorneherein in der onkologischen Therapieplanung berücksichtigt. Die Therapieplanung orientiert sich also nicht unbedingt an der höchsten Wirksamkeit, sondern auch an der klinischen Situation des Patienten. Die Therapieplanung kann insofern prognostisch relevant sein. Die Therapiemotivation und die individuellen Therapieziele, bzw. die Frage des informierten Einverständnisses bzgl. einzelner Therapiemaßnahmen sind ebenfalls eigene prognostische Parameter [1131], [1132]. Ob eine Beratung zur Palliativversorgung geboten ist, lässt sich auch durch die sogenannte surprise question abschätzen: „Wären Sie überrascht, wenn Ihr Patient innerhalb der nächsten 6–12 (bis 24) Monate versterben würde?“ [1133], [1134], [1135]. Diese Frage sollte im Sinne einer Selbstreflexion oder auch im kollegialen Austausch erörtert werden, wenn wegweisende Strategieentscheidungen in der Behandlungsplanung anstehen, um die Angemessenheit der einzelnen Optionen und die Wertigkeit der Ansätze bzgl. eines Nutzens für den Patienten zu beurteilen. Wenn diese Frage mit „Nein“ („Ich wäre nicht überrascht“) beantwortet wird, sollte kritisch reflektiert werden, ob die Prognose des Patienten nicht schlechter ist als bisher angenommen. Dies kann z. B. dazu führen, dass Therapieentscheidungen neu getroffen werden müssen (z. B. die Lebensqualität als Therapieziel stärker ins Zentrum rücken) und Gespräche mit Patienten und Angehörigen stärker auf eine kürzere verbleibende Lebenszeit zu richten sind.

Die Durchführung palliativer Tumorthérapien bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Erkrankung mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität/Symptomkontrolle schließt eine zeitgleiche palliativmedizinische

Versorgung nicht aus. Im Gegenteil sollten palliative Tumorthapien und Palliativversorgung parallel erfolgen.

12.17	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren fortgeschrittenen Krebserkrankung ein palliativmedizinisches Bedarfsassessment angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Studien, die die Sinnhaftigkeit einer palliativmedizinischen Intervention unabhängig vom offensichtlichen Symptomdruck im Fokus haben, zeigen, dass der Schlüssel zur Indikationsstellung für eine spezialisierte palliativmedizinische Intervention zum Zeitpunkt nach Diagnosestellung bei Menschen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung in einer konsequenten Bedarfserhebung für Palliativbedürfnisse liegt [642], [1120], [1121], [1135]. Diese geforderte multidimensionale Bedarfserhebung setzt eine spezialisierte Kenntnis der palliativmedizinischen Diagnose- und Erhebungskriterien voraus. Die Durchführung des Bedarfs-Assessments wurde in den Studien durch ein SPV-Team geleistet. Im SPV-Team kann die notwendige Methodenkompetenz vorausgesetzt werden. Im klinischen Kontext wird deshalb die Bedarfserhebung durch ein SPV-Team gefordert.

In den Diskussionen um die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird aber deutlich, dass eben diese Erhebung selbst bereits als therapeutische SPV-Intervention gewertet werden kann. Kein Konsens besteht in der Frage, ob ausnahmslos alle Patienten der Kategorie unheilbar eine Bedarfserhebung durch ein SPV-Team erhalten sollen – unabhängig von der extremen Varianz der unterschiedlichen Krankheitsverläufe, die in der Kategorie unheilbar versammelt sind. In den Studien sind die Tumorerkrankungen mit erwartbar langfristig stabilen Verhältnissen unterrepräsentiert. Allerdings wird das Bedarfsassessment als nebenwirkungsfrei beschrieben, sodass die Mengenausweitung keine Probleme für den Patienten, sondern ein Ressourcenallokationsproblem adressiert. Eine andere Position legt nahe, dass die Differenzierung der Nicht-Heilbarkeit wichtig ist und die diagnostisch nicht interventionell betrachtete Bedarfserhebung eine ungerechtfertigte Mengenausweitung erfolgreich eindämmt. Im Kontext der Leitlinie halten wir beide Positionen für prinzipiell zulässig, folgen aber dem Zweischritt-Modell von Diagnose zu Intervention als Richtschnur. In der Operationalisierung dieser Studienergebnisse im klinischen Alltag ermutigen wir konkrete Diagnosekonzepte für die Interventionsbedürftigkeit der unheilbar an Krebs erkrankten Menschen zu implementieren (Bedarfsassessment), deren fachliche Angemessenheit durch SPV-Teams gewährleistet ist. Die Durchführung, Erstellung und Auswertung der Bedarfserhebung ist damit nicht zwangsläufig dem SPV-Team angetragen. Die Festlegung der Kriterien zur Anforderung für die Intervention wird aber vom SPV-Team vorgegeben.

Die DEGAM votierte bei der Empfehlung 5.8 für ein „sollte“ (Empfehlungsgrad B), da der Einsatz des SPV-Teams in der Regelversorgung komplexen Situationen vorbehalten sein sollte.

13 Rehabilitation und Tertiärprävention

Die medizinische Rehabilitation dient der Behandlung Krankheits- und therapiebedingter Folgestörungen zur Wiedererlangung von aktiver Lebensgestaltung und beruflicher, privater sowie sozialer Teilhabe. Neben gezielten multimodalen Ansätzen für einzelne Folgestörungen soll die Lebensqualität der Patienten gesteigert, die Krankheitsverarbeitung gebessert und die Akzeptanz möglicher bleibender Einschränkungen unterstützt werden.

13.1 Rehabilitation nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms

13.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach Abschluss der Primärtherapie soll eine AHB allen rehabilitationsfähigen Patienten angeboten werden. Wenn die AHB unmittelbar postoperativ erfolgt, muss sichergestellt werden, dass eine indizierte adjuvante Chemotherapie zeitgerecht eingeleitet wird. Alternativ kann die AHB nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Onkologische Patienten haben einen im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) verankerten Anspruch auf medizinische Rehabilitationsleistungen. Diese Maßnahmen haben das Ziel, die Selbstbestimmung der Patienten und ihre gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken [\[1136\]](#).

Leistungen zur Rehabilitation können als Anschlussrehabilitation (AHB/AR) direkt nach Beendigung der stationären oder ambulanten Primärbehandlung erbracht werden. Eingeleitet wird die AHB/AR in diesem Fall durch den zuletzt behandelnden Arzt bzw. Sozialdienst der zuletzt behandelnden Klinik; die Durchführung der AHB/AR erfolgt in speziellen, dafür geeigneten Reha-Einrichtungen [\[1137\]](#). Bei fortbestehenden gravierenden Funktionsstörungen können darüber hinaus weitere Rehabilitationsleistungen in Anspruch genommen werden. Hierzu muss ein Antrag an den zuständigen Kostenträger gerichtet werden.

Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität onkologischer Rehabilitation wurden durch die Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) und die Deutsche Rentenversicherung (DRV) formuliert und werden regelmäßig in einem aufwändigen externen Qualitätsmanagementprozess überwacht [\[1138\]](#), [\[1139\]](#), [\[1140\]](#).

Neben den individuellen, anhand der Kriterien der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [\[1141\]](#) zu formulierenden, Rehabilitationszielen umfasst die Zielsetzung der onkologischen Rehabilitation im Allgemeinen folgende Punkte:

- Diagnose und die Behandlung von Krankheits- und therapiebedingten Folgestörungen
- Erhalt bzw. Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit
- Erhalt bzw. Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, soweit der Patient noch im Berufsleben steht, Erhalt oder die Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit verbunden mit der sozialmedizinischen Leistungsbeurteilung des Patienten

Patienten mit Kolonkarzinom leiden postoperativ häufig unter einem Gewichtsverlust. Dies betrifft unter anderem die Muskelmasse, sodass ein ausgeprägtes Erschöpfungssyndrom mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit einhergeht. Daher sollen den Patienten ein leichtes Ausdauer- und ein spezielles Muskelaufbautraining empfohlen werden. In einer Cochrane-Übersichtsarbeit [1141] wurden 56 Studien ausgewertet. Dabei zeigte die Übungsgruppe eine signifikante Reduktion von Angst, Depression, Fatigue und Schlafstörung nach einer Bewegungstherapie. Ebenso besserten sich die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität, da die Bewegungstherapie zur Verbesserung der Ausdauer und dem Erhalt der Muskelmasse beigetragen hat [1142].

Während einer Rehabilitationsmaßnahme erlernen die Patienten, sich bedarfsgerecht zu ernähren und durch das physiotherapeutische Programm wieder Muskelmasse aufzubauen [1143]. Dies gilt auch für die Zeit nach der Rehabilitation, die Patienten erhalten hierzu ein breites Motivations- und Schulungsangebot [1144]. Dazu genügt es nur ein oder zwei Aktivitätsangebote fortzuführen (z. B. Muskelaufbau durch Gerätgestützte Krankengymnastik und ein kardiorespiratorisches Ausdauertraining) [1143], [1145].

In einer weiteren Cochrane Analyse von 15 Studien mit 1835 Krebspatienten konnte der Zusammenhang von psycho-educativen Schulungen und Motivation von Patienten zu gesundheitsförderndem Verhalten, wie Ernährung und körperlichem Training auf dem bestehenden körperlichen Leistungsstatus bezüglich der Rückkehr an den Arbeitsplatz bestätigt. Interdisziplinäre Interventionen, die wie diese während eines Aufenthaltes in Rehabilitationseinrichtungen angeboten und durchgeführt werden, begünstigen die Rückkehr an den Arbeitsplatz [1146].

13.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei bestehendem Postresektionssyndrom (LARS) nach Stomarückverlagerung soll auf die Möglichkeit einer Rehabilitationsmaßnahme hingewiesen werden und/oder eine multimodale Therapie (begleitende Ernährungsberatung, medikamentöse Therapie, Beckenboden-/Schließmuskeltraining, ggf. Biofeedback, ggf. transanale Irrigation) hingewiesen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Low anterior resection syndrome (LARS)

Nach einer Stomarückverlagerung treten bei bis zu 80 % der Patienten Funktionsstörungen wie Inkontinenz, imperativer Stuhldrang und eine erhöhte Stuhlfrequenz auf [1147]. Die Ursache des LARS ist multimodal, (siehe [Abbildung 11](#)). Als häufigste Symptome werden Inkontinenz (97 %), erhöhte Stuhlfrequenz (80 %), imperativer Stuhldrang (67 %), Entleerungsstörungen (47 %) sowie Diskriminierungsstörungen hinsichtlich der Stuhlkonsistenz von den Patienten angegeben [1148].

Die **Ursachen für ein LARS** sind vielfältig (siehe [Abbildung 11](#)). Der Verlust des Rektum- und Sigmareservoir beschleunigt die Stuhlpassage, wie auch die gesteigerte Kolonmotilität. Denervationen operativ wie auch als Folge der Strahlentherapie reduzieren die Sensitivität im distalen Rektum. Die Unterscheidung der Stuhlqualitäten wie auch Luftabgänge gelingen nicht mehr wie vor der Therapie [1149].

Der **Schweregrad einer LARS** wird nach dem von Emmertsen [1150] entwickelten Score eingeteilt, wobei 40 – 50 % der Betroffenen eine schwere Symptomatik aufweisen [1151]. Die Symptomatik bessert sich nach 6 – 12 Monaten, bleibt aber bei über 40 % der Patienten über Jahre hinweg bei fehlender adäquater Therapie bestehen [1152].

Die **Therapie der LARS-Symptomatik** ist multimodal (siehe [Tabelle 18](#)) [1153]. Im Vordergrund steht eine intensive Ernährungsberatung und -schulung. In einer prospektiven randomisierten Studie erhielten die Probanden Textmaterialien und wurden web basiert geschult und beraten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine begleitenden zusätzlichen Maßnahmen) zeigte sich, dass diätetische Maßnahmen die Symptomatik und die Lebensqualität der Betroffenen bessern [1154]. Dagegen führte die Gabe von Probiotika in einer anderen kontrollierten prospektiven Untersuchung zwar zu einer Änderung des Mikrobioms bei der Verum Gruppe, der Effekt auf die LARS Beschwerden besserte sich jedoch nur geringfügig [1155], [1156].

Unterstützend wirkt die Gabe von stuhleindickenden Medikamenten. Hier steht neben dem gemahlenen Flohsamen als Alternative Apfelpektin zur Verfügung. Motilitätshemmende Medikamente wie Loperamid und Tinctura opii können in schweren Fällen bei nicht beherrschbaren Diarrhoen hilfreich sein [1147].

Zur Verbesserung der Darmentleerung ist die Effektivität eines Beckenbodentrainings nachgewiesen. In einem Review konnten bei insgesamt 286 Patienten eine Besserung an Hand der Wexner Inkontinenz Skala oder in der Manometrie nachgewiesen werden [1157].

Bei bestehender Analsphinkterschwäche können neuromuskuläre Verfahren wie das Biofeedback auch in Kombination mit Beckenbodentraining mit nachgewiesener Wirksamkeit zum Einsatz kommen [1158], [1157], [1159].

Bei nicht erfolgreicher Therapie einer Inkontinenz ist die rektale bzw. anale Irrigation Mittel der Wahl [1160]. Hierbei wird über den Anus vorgewärmte Flüssigkeit instilliert und somit der Darm komplett gespült. Die Methodik ist vergleichbar zu der Irrigationstechnik beim endständigen Colostoma. Mit dieser Technik kann eine Stuhlfreiheit von 24 bis 48 Stunden erzielt werden.

Sollte die LARS-Symptomatik sich trotz aller Therapiemaßnahmen nicht bessern und keine Kontinenz erreicht werden, bleibt die Lebensqualität der Patienten deutlich gemindert. Die Anlage eines permanenten, endständigen Stoma erlaubt dann den Patienten wieder am Leben teilzunehmen [1161].

Für die sozialmedizinische Beurteilung am Ende einer Rehabilitationsmaßnahme und für die Rückkehr in den Beruf ist es wichtig, dass eine Stuhlgangregulierung und Stuhlkontinenz bei dem Patienten erreicht wird.

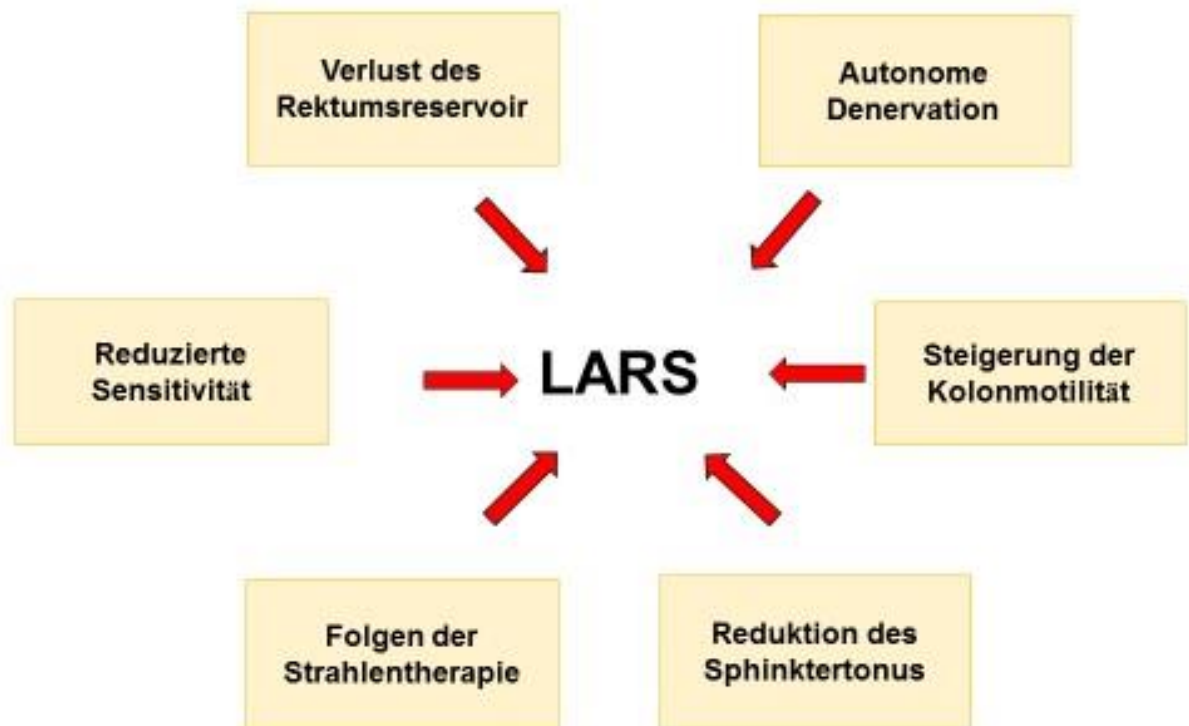


Abbildung 11: Ursachen des LARS

Die Einteilung des Schweregrads einer LARS kann nach einem von Emmertsen [\[1162\]](#) entwickelten Score erfolgen.

Tabelle 18: Therapie des LARS

• Beckenbodentraining
• Schließmuskeltraining
• Biofeedback Stimulation, perianale Elektrostimulation
• Ernährungsberatung/-schulung
• Stuhlregulierung: ◦ Eindickung mit z. B. ▪ Flohsamen ▪ Apfelpektin
• Anale Irrigation

13.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Nach einer Stomaanlage soll die orale Medikation bezüglich der Resorption überprüft werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Arzneimittleinnahme bei Stoma- und Pouchträgern

Durch die Stomaanlage oder einen Ileoanal Pouch kann es zu einer veränderten Resorption von Arzneimitteln bei den Patienten kommen [1163]. Unkritisch sind alle schnellfreisetzen Medikamente wie Sublingual-, Schmelz-, Bukkaltabletten und Zerbeißkapseln. Ebenso trifft dies auf Tropfen, Saft, Suspensionen und Brausetabletten zu [1155].

Kritisch zu bewerten sind die normal freisetzen Medikamente wie Filmtabletten, Kapseln, Dragees, Pulver oder Granulat.

Medikamente mit veränderter Arzneistofffreisetzung haben eine verzögerte Resorption. Dies sind alle retardierten Formen wie retard, mups, ZOK, SR, SL, long, etc.. Bei Einnahme dieser Medikamente, insbesondere aber bei Tabletten oder Kapseln generell, sollten Stomaträger und Patienten mit ileoanalem Pouch befragt werden, ob sich die Medikamente oder Teile davon im Stomabeutel bzw. im Stuhl zeigen.

13.2 Tertiärprävention

13.2.1 Versorgungskontinuität und Fortführung der gesundheitsförderlichen Aktivitäten nach Akuttherapie und Rehabilitation

Auch nach den Phasen der Akuttherapie und einer adjuvanten Chemotherapie sollten alle an der Behandlung und Nachversorgung beteiligten Berufsgruppen, wie z. B. niedergelassene Ärzte, Pflegekräfte oder Physiotherapeuten die Patienten weiter beraten und begleiten.

13.2.1.1 Verbesserung der Versorgungskontinuität

Ein wichtiges Ziel sollte die Verbesserung der Versorgungskoordination sein, um die vorzeitige Beendigung oder den verzögerten Beginn des nachstationären Therapieverlaufs oder eine regionale Unterversorgung mit Versorgungslücken zu vermeiden. Das Übergangsmanagement von Patienten zwischen primärer Therapie, Rehabilitation und weiterer Unterstützung im Hinblick auf krankheits- oder therapiebezogene Nebenwirkungen und Beschwerden ist nach wie vor defizitär [\[1164\]](#), [\[1165\]](#). Insbesondere nach der Entlassung aus der Klinik ist die ambulante Weiterbetreuung der Patienten durch niedergelassene Ärzte und andere Versorger (Psychoonkologie, Physiotherapie, Ergotherapie u. a.) wenig koordiniert. Häufig stehen die Patienten einer Situation von untereinander konkurrierenden und unverbundenen Gesundheits-Anbietern gegenüber. „Access“ und „Support“ sind besonders eingeschränkt in strukturschwachen ländlichen Regionen mit niedrigem Versorgungsstand [\[1166\]](#), [\[1167\]](#). In Studien wurde der Vorteil eines Fall-bezogenen Managements (Case-Management) durch begleitende professionelle Steuerung des Behandlungs- und Nachversorgungsverlaufs für den Patienten belegt [\[1168\]](#). Wie aktuelle systematische Übersichten belegen, kann die Versorgungskontinuität insbesondere durch pflegerische Interventionen optimiert werden [\[1169\]](#), [\[1170\]](#). Durch multiprofessionelle Steuerung des Behandlungs- und Nachsorgeverlaufs kann eine verbesserte Symptomkontrolle, eine erhöhte Leitlinienentreue, eine verbesserte Patienten-Zufriedenheit und höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität erzielt werden [\[1168\]](#), [\[1169\]](#), [\[1170\]](#), [\[1171\]](#).

Auch bis zum Beginn der adjuvanten Therapie sollten Patienten durch ein multi-professionelles „Case Management“ unterstützt werden, um Versorgungskontinuität zu gewährleisten. Als signifikante Risikofaktoren für Versorgungsbrüche im Übergang von primär chirurgischer zu adjuvanter (Radio)Chemotherapie wurde ein hohes Alter, das Vorliegen von Komorbiditäten, ein niedriger sozioökonomischer Status, die Versorgungsstufe der erstversorgenden Einrichtung und der Zugang oder die Wohnortentfernung zu subspezialisierten Fachärzten identifiziert [\[1164\]](#).

13.2.1.2 Fortführung der gesundheitsförderlichen Aktivitäten

Die Patienten sollten verstärkt dazu angehalten werden, ihre für Gesundheit und Lebensqualität förderlichen Lifestyle-Aktivitäten weiter zu praktizieren. Darüber hinaus belegen Studien, dass Patienten davon profitieren, wenn sie das Management ihrer Beschwerden und Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Schmerz, Fatigue, Depression, Stoma-Versorgung u. a.) selbst in die Hand nehmen können [\[1172\]](#), [\[1173\]](#). Dies kann durch einfache Maßnahmen wie telefonisches „Follow up“, schriftliches Informationsmaterial, das Führen eines Patiententagebuchs mit integrierter Ergebniskontrolle („Patient Reported Outcomes“, PRO) unterstützt werden [\[1168\]](#), [\[1170\]](#), [\[1171\]](#),

[\[1174\]](#). Bei der Umsetzung dieser Maßnahmen kommt den Krebs-Beratungsstellen sowie den Selbsthilfegruppen eine wichtige Rolle zu.

13.2.2 Tertiärprävention: Physikalische Aktivität, Ernährung

13.2.2.1 Physische Aktivität

13.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Kohortenstudien weisen auf einen Zusammenhang von körperlicher Aktivität und erniedrigter Rezidivrate und verbessertem Überleben hin. Patienten sollten zu körperlicher Aktivität angehalten werden.	
Level of Evidence 2b	[1175]	
	Starker Konsens	

Siehe Hintergrund-Text [Empfehlung 12.11](#)

14 Forschungsfragen

Tabelle 19: Forschungsfragen v3.0

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
AG 1 – Prävention asymptomatische Bevölkerung			
1.	Inwieweit haben körperliche Bewegung/Sport einen präventiven Effekt auf die Entstehung von kolorektalen Karzinomen?	Bislang gibt es wenige prospektiv erhobenen Daten, die den Effekt von Bewegung/Sport beim kolorektalen Karzinom belegen	Evtl. müsste man die Studie auf Risikopatienten, z. B. eingrenzen.
2.	Wieweit können körperliche Bewegung/Sport die Prognose von Patienten mit kolorektalen Karzinomen beeinflussen?	Bislang gibt es wenige prospektiv erhobenen Daten, die den Effekt von Bewegung/Sport beim kolorektalen Karzinom belegen	Zu erfassen wären neben Gesamtüberleben und tumorbezogenen Überleben auch die Lebensqualität mit entsprechenden Scores
AG 2 – Vorsorge/Früherkennung asymptomatische Bevölkerung			
1.	Wie können die Angebote effektiver Vorsorge/Früherkennung optimiert werden?	z. B.: - Neue Wege Risikoadaptierter Vorsorge/Früherkennung - optimierte Altersgrenzen, Untersuchungsintervalle etc. - optimierte Stuhl- und Bluttests - optimierte endoskopische Verfahren	Modellierungsstudien; Validierungsstudien neuer nicht-invasiver Tests zur Früherkennung und Risiko-Stratifizierung im Screening-Setting; Tandem-Vergleiche innovativer endoskopischer Verfahren
2.	Wie kann die Nutzung der Angebote effektiver Vorsorge/Früherkennung verbessert werden?	Die Nutzung effektiver Darmkrebsvorsorge in Deutschland, und damit die Senkung der Darmkrebs-Inzidenz und Mortalität bleibt weit hinter den in anderen Ländern realisierten Möglichkeiten zurück.	Systematische Literatur-Reviews; vergleichende Analysen von Angeboten und Nutzung im internationalen Vergleich; RCTs; Untersuchung des Effektes und möglichen Verbesserungspotentials von Einladungs- und Erinnerungssystemen.

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
			Untersuchung der Leitlinienadhärenz zu Empfehlungen in Bezug auf Screeningintervalle (iFOBT, Koloskopie) und Kontrollintervalle nach Polypektomien.
AG 3 – Risikogruppen			
1.	Wann sollte die endoskopische Vorsorge bei Patienten mit Lynch-Syndrom beendet werden?	Diese Frage beschäftigt sich mit der Bestimmung des optimalen Alters oder der optimalen Zeitspanne für das Ende der endoskopischen Vorsorge bei Lynch-Syndrom-Patienten. Die Forschung könnte den Zusammenhang zwischen der fortschreitenden Altersentwicklung, der Inzidenz von metachronen Krebserkrankungen und den Auswirkungen der genetischen Risikofaktoren untersuchen, um zu ermitteln, wann das Risiko für die Entwicklung von CRC signifikant sinkt und eine Fortsetzung der endoskopischen Nachsorge nicht mehr notwendig ist.	Dies könnte durch prospektive Langzeitstudien oder Registerdaten geschehen, um festzustellen, in welchem Alter oder nach wie vielen Jahren der Krebsüberwachung die Vorteile einer fortlaufenden endoskopischen Untersuchung abnehmen.
2.	Ab welchem Alter sollte bei Patienten mit Lynch-Syndrom die Darmkrebsvorsorge optimal beginnen?	Diese Frage zielt darauf ab, das ideale Alter für den Beginn der kolorektalen Karzinomvorsorge bei Patienten mit Lynch-Syndrom (basierend auf der spezifischen pathogenen Variante (z. B. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)) zu bestimmen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es nur indirekte Hinweise durch das Manifestationsalter der Karzinomkrankungen, die Datenlage ist aber spärlich.	Inzidenz von Krebserkrankungen und die Häufigkeit von präkanzerösen Läsionen in verschiedenen Altersgruppen untersuchen, um zu bestimmen, ab welchem Alter der Beginn der Vorsorgeuntersuchungen zu empfehlen ist, und wie sich dies je nach genetischer Variante differenziert. Dies kann idealerweise durch prospektive Studien generiert werden.

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
AG 4 – Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement			
1.	Wie oft werden T1-Karzinome nach endoskopischer Resektion operiert und wie häufig sind LK-Metastasen im OP-Präparat bzw. Rezidive nach alleiniger endoskopischer Therapie?	Es gibt keine größeren prospektiven Studien zu dieser Frage (insbesondere die tiefe SM-Invasion als alleiniger Risikofaktor wird noch immer kontrovers diskutiert)	Bundesweite Registerstudie zu kolorektalen T1-Karzinomen
AG 5 – Präoperative Diagnostik und operative Therapie			
1.	Gibt es Möglichkeiten, das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie (in lokal fortgeschrittenen Stadien und metastasierten Stadien) besser vorherzusagen?	Die Prognose von Patienten, die nicht auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, ist deutlich schlechter. Basierend auf einer zuverlässigen Prädiktion könnten Therapiekonzepte angepasst werden.	Molekulare/Morphologische Studien an prätherapeutischem Biopsiematerial (ggf. retrospektiv aus multizentrischen Studien)/Bildgebende Studien zur Beurteilung des Ansprechens
AG 6 – Pathologie			
1.	Stellenwert seltener MMR-Defekte für die Prädiktion einer Immun-Checkpoint-Therapie bzw. ist die immunhistochemische Untersuchung der MMR-Expression alleine geeignet als Indikator für oder gegen eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie?	In der Regel besteht bei Vorliegen eines MMR-Ausfalls in der IHC eine Mikrosatelliten-Instabilität im Tumorgewebe vor. Allerdings gibt es Ausnahmen, in denen bei einem Ausfall in der IHC keine MSI besteht, oder bei mikrosatelliten-instabilen Tumoren kein Ausfall in der IHC nachzuweisen ist (z. B. bei Missense-Mutationen). Die Datenlage hinsichtlich des Therapieansprechens auf einer Immun-Checkpoint-Therapie ist hier allerdings sehr dünn. Einzelfälle	1) Retrospektive Analyse der Zulassungsstudien hinsichtlich des Therapieansprechens der seltenen Alterationen. 2) Randomisierte Studien zu Evaluation des Therapieansprechens bei seltenen MMR-Alterationen. Funktionelle Studien hinsichtlich der Penetranz seltener Alterationen im MMR-System mit Bezug auf die Mikrosatelliten-Instabilität, PD-L1-Status und Tumormutationslast.

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
		suggestieren aber eine geringere bis gar keine Wirksamkeit bei diesen Patienten.	
2.	Vereinheitlichung der HER2-Diagnostik beim Dickdarmkarzinom	Die in der HERACLES-Studie festgelegten diagnostischen Kriterien für die Auswertung der Immunhistochemie weichen zum Teil deutlich von denen für das Magenkarzinom ab. Da bei vielen der derzeit noch laufenden klinischen Studien zu HER2-zielgerichteten Therapien beim Dickdarmkarzinom unterschiedliche diagnostische Auswertekriterien zum Einsatz kommen, besteht aktuell Unklarheit, welche Scores zukünftig in der Routinediagnostik beim mKRK Anwendung finden. Auch ist derzeit noch unklar, ob zur HER2-Diagnostik Gewebe von Primärtumor oder zu behandelnder Metastase untersucht werden sollte.	Durchführung einer Harmonisierungsstudie unter Berücksichtigung der verschiedenen Scores mit dem Ziel einer Vereinheitlichung der diagnostischen Kriterien. Durchführung eines HER2-Ringversuchs beim Dickdarmkarzinom.
3.	Inwieweit ist der postoperative Nachweis zellfreier Tumor-DNA mittels Liquid Biopsy zur Therapiesteuerung geeignet?	Erste Studienergebnisse ([1178]) haben gezeigt, dass Patienten im UICC-Stadium II bei fehlendem Nachweis zellfreier Tumor-DNA ohne adjuvante Chemotherapie kein schlechteres Outcome haben. Weitere Studien an größeren Kollektiven sind wünschenswert.	Erfassung des progressionsfreien Überlebens in Patienten mit und ohne MRD-gesteuerte Therapie.
AG 7 – Neoadjuvante und adjuvante Therapie			
1.	Welche Rolle spielt eine ctDNA Analyse in welcher Form (z.		P: Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II bzw. III I: adjuvante Chemotherapie,

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
	B. tumor informed) und zu welchem Zeitpunkt (prä-, postoperativ, während der adjuvanten Therapie) für Auswahl und ggf. Dauer der adjuvanten Therapie bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II bzw. Stadium III		gesteuert durch ctDNA Analytik zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlicher Form (z. B. tumor informed) C: Standardtherapie im Stadium II (incl. high risk features) und III O: Verbesserung des Überlebens, Einsparen von Toxizität durch Weglassen nicht erforderlicher Chemotherapie
2.	Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich mit primärer Resektion bei Rektumkarzinomen mit einem niedrigen Risiko für ein Lokalrezidiv.	Sowohl in der OCUM-Studie als auch in der PROSPECT-Studie sind niedrige Lokalrezidivraten berichtet. Unklar bleibt, ob die neoadjuvante Chemotherapie das DFS verbessern kann.	RCT: Primäre Chirurgie vs. drei Monate neoadjuvante Chemotherapie (CapOx/FOLFOX) bei Patienten mit niedrigem Risiko für ein Lokalrezidiv, definiert anhand de-zidiierter MRT-Kriterien. Primärer Studienendpunkt: Krankheits-freies Überleben. Hypothese: Verbesserung des DFS durch neoadjuvante Chemotherapie
3.	Ist für die Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms die MRT-Beurteilung von MRF, EMVI und tumor deposits (TD) gegenüber einer T- und N-basierten Beurteilung ausreichend	Die Beurteilung der T- und N-Kategorie in der MRT ist insbesondere bei lokal weniger fortgeschrittenen Rektumkarzinomen mit einem hohen Risiko für ein Overstaging und mithin einem Overtreatment verbunden. Die Beurteilung von MRF, EMVI und TD hat sich als verlässlicher erwiesen.	RCT: Testgruppe: Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie (inklusive TNT und intendierter Organerhalt) bei Rektumkarzinomen des mittleren Drittels (6 – 12 cm ab ano) ausschließlich bei MRF+ oder EMVI+ oder TD+ vs. zusätzliche Indikationsstellung bei T3cd und oder N+ Primärer Endpunkt: kumulative Lokalrezidivrate nach 5 Jahren Sekundäre Endpunkte: 5-Jahres DFS, 5-Jahres OS, LARS nach 2 Jahren (vs. baseline), Rate PNP (nach 2 Jahren), HR-QoL nach 2 Jahren vs. Baseline

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
4.	Hat die Immuntherapie im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes einen Stellenwert auch bei MSS-Patienten?	Die Immuncheckpoint-Inhibition (ICI) führt bei MSI-Patienten als Monotherapie zu extrem guten Ansprechraten bis zu 100 % klinischer Komplettremission.	RCT: Testgruppe (MSS) mit einer stadiengerechten neoadjuvanten Therapie (Cht, RT, RChT, TNT) plus ICI vs. Kontrolle mit stadiengerechter Therapie ohne ICI. Endpunkt: Rate an (anhaltender) klinischer Komplettremission nach 3 Jahren; 3-Jahres DFS.
5.	Neoadjuvante Therapie fortgeschrittener Kolonkarzinome	Aktuell werden Kolonkarzinome nach einer chirurgischen Resektion stadienadaptiert adjuvant behandelt. Es bestehen Hinweise auf einen Vorteil einer neoadjuvanten Therapie bei klinisch angenommenen, fortgeschrittenen Tumoren	1) Randomisierte Studien, die eine neoadjuvante Therapie etablieren. Hierbei Berücksichtigung des Mikrosatellitenstatus und ggf. weiterer molekularer Subgruppen.
6.	Adjuvant/Additive Therapie im Stadium IV	Die aktuelle Empfehlung zur Nachsorge nach definitiver Behandlung von Darmkrebsmetastasen steht in einem intuitiven Widerspruch zur Rückfallrate und dem Vorgehen in den Stadien UICC II und UICC III	1) Randomisierte Studien, die eine systemische Therapie nach interventioneller Behandlung von Patienten -ehemals im Stadium UICC IV- etabliert
7.	Postadjuvante Therapie	Die aktuellen Nachsorgeempfehlungen anhand UICC-Stadium spiegeln unzureichend das Rezidivrisiko insbesondere bei Nachweis zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) wider und ermöglichen keine frühzeitige Intervention.	1) Randomisierte Studien, die gewebe- oder plasma-basierte Biomarker zur Prädiktion eines frühen lokalen oder systemischen Rezidivs nach adjuvanter Chemotherapie einsetzen, validieren und eine potenzielle Salvage-Therapie zur Konsequenz haben.
AG 8 – Therapie bei Metastasierung und in der Palliation			
1.	HIPEC zusätzlich zur CPR	Aktuell werden verschiedenste chemotherapeutische Regime mit unterschiedlicher Einwirkzeit und Temperatur	1) Prosoektive Registerstudie mit Langzeitbeobachtung unter Berücksichtigung der molekularen Klassifikation des mKRK unter

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
		verabreicht. Eine strukturierte Optimierung der Protokolle zu einem definierten Vorgehen ist dringend geboten um die Wertigkeit der HIPEC (und ggf. auch PIPAC) im Gesamtkonzept der Therapie des metastasierten Stadiums zu untersuchen.	Aufnahme von Dosierung, Temperatur und Einwirkzeit 2) Entwicklung einer "zielgerichteten" HIPEC unter Berücksichtigung moderner molekularer definierter Zielstrukturen und Substanzen
2.	Definition von MSS mKRK Patienten die von einer Immuntherapie profitieren können	Patienten mit MSS mKRK bekommen keine Checkpoint-Inhibition. Es bestehen Hinweise darauf, dass eine Subgruppe der MSS-Patienten dennoch profitiert	1) Definition der Targetpopulation 2) Randomisierte Studie zum Nachweis der Wirksamkeit in der Targetpopulation
3.	Re-Challenge	Eine zunehmende Zahl zielgerichteter Therapien wird in zunehmend früheren Therapielinien eingesetzt. Daten zum erneuten Einsatz nach Progress liegen nicht vor	1) Prospektive interventionelle Studie, die den erneuten Einsatz zielgerichteter Therapiemöglichkeiten nach initialem Progress und einer weiteren Therapielinie zum Abbau potenzieller Resistenzmechanismen prüft.
AG 9 – Nachsorge			
1.	Verbessert eine strukturierte Nachsorge das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer allein sympt. orientierten Nachsorge?	Bislang gibt es wenige prospektiv erhobenen Daten, die die Überlegenheit einer strukturierten Nachsorge beim kolorektalen Karzinom belegen	RCT, Arm A: strukturierte Nachsorge vs. Arm B: sympt. orientierte Nachsorge nach kurativer Therapie lokal fortgeschrittener Tumore, primärer Endpunkt: Gesamtüberleben
AG 10 – Psychoonkologie, Supportiv- und Komplementärtherapie, Palliativmedizin, Rehabilitation			
1.	Wieweit kann Ernährungsberatung und Ernährungstherapie die Prognose von	Bislang gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, die den Effekt von Ernährungsberatung/Ernährungstherapie bei	Bislang gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, die den Effekt von Ernährungsberatung/Ernährungstherapie bei Personen mit

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
	Patienten mit Kolonkarzinomen und einem Risiko für Mangelernährung beeinflussen?	Personen mit Kolonkarzinom und einem Risiko für Mangelernährung belegen	Kolonkarzinom und einem Risiko für Mangelernährung belegen

15 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [\[1180\]](#). Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [\[1181\]](#). Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der 11 bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Kolorektales Karzinom sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden internationalen Qualitätsindikatoren. Ergebnisse der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Krebszentren lagen vor und wurden der AG QI präsentiert. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport [\[1182\]](#) dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurde 4 neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen, 1 vorbestehender QI wurden gestrichen und 3 vorbestehende QI modifiziert. Das finale Set besteht somit aus 14 QIs (QI 4 unbesetzt).

6 der 14 Qualitätsindikatoren (QI 3, 6, 7, 8, 9 und 11) sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 09/2025).

Tabelle 20: Qualitätsindikatoren

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 1: Erfassung Familienanamnese (seit 2017)		
Zähler: Pat. des Nenners mit ausgefülltem Patientenfragebogen Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines KKK	Empfehlung 5.1 (modifiziert 2025): Bei jedem Patienten mit Darmkrebs soll die Eigen- und Familienanamnese bezüglich onkologischer Erkrankungen erhoben werden.	EK, starker Konsens Anmerkung: Patientenfragebogen: https://www.krebsgesellschaft.de/unsere-themen/zertifizierung/erhebungsboegen-und-dokumente?file=files/content/unsere-themen/zertifizierung/erhebungsboegen-und-dokumente/darmkrebszentren/aktuell/patientenfragebogen_genetik_dz-b2_190322_ausfuellbar.pdf Qualitätsziel: Möglichst häufig Erfassung der Familienanamnese mittels Fragebogen. Meldeanlass: Diagnosemeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 2: Vollständige Befundberichte nach Tumorresektion bei KRK (modifiziert 2025)		
Zähler: Pat. des Nenners mit Befundbericht mit Angabe von: • Tumortyp nach WHO-Klassifikation • Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation) • Tumorgroße* • Lokalisation des Tumors • Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation)* • Anzahl der untersuchten Lymphknoten inkl. Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten* • Graduierung nach WHO-Klassifikation* • Nachweis von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Kategorie)* • Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie)* • Abstand von den Resektionsrändern (beim Rektumkarzinom auch circumferentiell)* • R-Klassifikation* • Regressionsgrad (nur bei Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Therapie) <i>* entfallend bei kompletter Remission nach neoadjuvanter Therapie</i>	Empfehlung 8.2 (modifiziert 2025): Folgende Angaben sollen durch den Pathologen am Resektat erhoben werden: • Tumortyp nach WHO-Klassifikation • Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation) • Tumorgroße • Lokalisation des Tumors • Status der regionäre Lymphknoten (pN-Klassifikation) • Anzahl der untersuchten Lymphknoten inkl. Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten • Mindestanzahl der zu untersuchenden Lymphknoten: 12 • Graduierung nach WHO-Klassifikation • Nachweis von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Kategorie) • Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie) • Abstand von den Resektionsrändern (beim Rektumkarzinom auch circumferentiell) • R-Klassifikation • Regressionsgrad (beim Rektumkarzinom bei Z. n. neoadjuvanter Therapie) • Mikrosatelliten-Status (wenn noch nicht an der Biopsie erfolgt) • Mutationsstatus relevanter Gene (vor Einleitung einer systemischen Therapie RAS-	EK, starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Befundberichte nach Tumorresektion bei KRK Meldeanlass: Pathologiemeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
Nenner: Alle Pat. mit KRK und operativer Resektion	und BRAF-Status, ggf. Her2/neu und NTRK) • Budding-Status • Bei pT1-Karzinomen Angabe eines Risiko-Scores für das Vorhandensein von Lymphknoten-Metastasen (siehe Empfehlung [6.8] im Kapitel Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement) • Angabe der Qualität des TME-Präparats • Vorhandensein einer Perforation	

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 3: Mutationsbestimmung bei mKRK (modifiziert 2025)		
Zähler: Pat. des Nenners mit Bestimmung RAS- (= KRAS u NRAS-Mutationen) sowie BRAF-Mutation mit Angabe des exakten Mutationstyps im Befund vor Beginn der medikamentösen Systemtherapie Nenner: Alle Pat. mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) und Erstlinientherapie	Empfehlung 8.8 (modifiziert 2025): Die Bestimmung von RAS- und BRAF-Mutationen soll noch vor Einleitung der medikamentösen Systemtherapie in der metastasierten Situation erfolgen. Bei Nachweis einer Mutation soll im Befund der exakte Mutationstyp angegeben werden.	EG A, LoE 1 Qualitätsziel: Möglichst häufig mit Angabe des exakten Mutationstyps im Befund Mutationsbestimmung vor Erstlinientherapie bei mKRK. Meldeanlass: Therapiemeldung

QI4 unbesetzt

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 5: Vollständiger Befund des prätherapeutischen MRT (modifiziert 2025)		
Zähler: Pat. des Nenners mit MRT-Befund mit Angabe von 1. Tumorgroße/Infiltration (cT-Kategorie) 2. lokalen Lymphknoten (cN-Kategorie) 3. Beteiligung Mesorektale Faszie (MRF) 4. Auffälligkeit lateral pelvine Lymphknoten 5. Infiltration extramuraler Gefäße (EMVI) Nenner: Alle Pat. mit Rektumkarzinom und prätherapeutischem MRT	Empfehlung 7.6 (modifiziert 2025): Folgende Charakteristika sollen im MRT-Befund enthalten sein: 1. Tumorgroße/Infiltration (cT-Kategorie) 2. lokalen Lymphknoten (cN-Kategorie) 3. Mesorektale Faszie (MRF) involviert? 4. lateral pelvine Lymphknoten auffällig? 5. Infiltration extramuraler Gefäße (EMVI)	EK, starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständiger Befundbericht des prätherapeutischen MRT Meldeanlass: Verlaufsmeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 6: Qualität TME (seit 2013)		
Zähler: Pat. des Nenners mit guter oder moderater Qualität (Grad 1: Mesorektale Faszie erhalten oder Grad 2: Intramesorektale Einrisse) der TME Nenner: Alle Pat. mit radikal operiertem Rektumkarzinom	Empfehlung 8.4 (geprüft 2025): Da die Qualität eines Operationsresektates unter Berücksichtigung der oben genannten Kategorien Rückschlüsse auf die Prognose bezüglich der Entwicklung eines Lokalrezidives zulässt, soll diese obligat im pathohistologischen Befundbericht wie folgend beschrieben werden: Die Qualität des Präparates wird beurteilt an der Integrität der mesorektalen Faszie im Falle der Resektion mit 3 Kategorien: • Grad1 (gut): Mesorektale Faszie erhalten	EK, starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig gute bzw. moderate Qualität der TME bei Rektumkarzinom Meldeanlass: Pathologiemeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
	• Grad 2 (moderat): Intrameso- rektale Einrisse • Grad 3 (schlecht): Erreichen der Muscularis propria oder Tumor Im Falle einer Rektumexstirpation sind bei einer vollständigen Resektion der Levatormuskulatur Präparateinrisse und ein tumorpositiver zirkumferentieller Sicherheitsabstand seltener. Im pathohistologischen Befundbericht ist deshalb die Beschreibung bezüglich der Radikalität im Bereich der Levatormuskulatur obligat. Hierzu sollen folgende Kategorien Verwendung finden: • Grad 1 (gut): Levatormuskulatur mitreseziert, keine Eröffnung des Darmes oder des Tumors • Grad 2 (moderat): Muscularis propria erhalten, keine Eröffnung des Darmes oder des Tumors • Grad 3 (schlecht): Teile der Muscularis propria fehlen oder Eröffnung des Darmes oder des Tumors Diese Bewertungen sind vom Pathologen vorzunehmen.	

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 7: Vorstellung Tumorkonferenz (seit 2013)		
Zähler: Pat. des Nenners, die prätherapeutisch in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden Nenner: Alle Pat. mit Rektumkarzinom und alle Pat. mit Kolonkarzinom Stad. IV	Empfehlung 7.1 (modifiziert 2025): Alle Patienten mit KRK sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Zusätzlich prätherapeutisch sollen Patienten in folgenden Konstellationen vorgestellt werden: • jedes Rektumkarzinom • jedes Kolonkarzinom im Stadium IV • metachrone Fernmetastasen • Lokalrezidiv • vor jeder Metastasen-gerichteten Therapie	EK, starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig Vorstellung der Pat. mit RektumCa und der Pat. mit KolonCa Stad. IV in der prätherapeutischen Tumorkonferenz Meldeanlass: Therapiemeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 8: Adjuvante Chemotherapie (seit 2013)		
Zähler: Pat. des Nenners, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Nenner: Alle Pat. mit Kolonkarzinom im UICC Stadium III, bei denen eine R0-Resektion des Primärtumors erfolgte.	Empfehlung 9.3 (modifiziert 2025): Bei Patienten mit einem R0 resezierten Kolonkarzinom im Stadium III sollte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	EG B, LoE 1a Anmerkung: Die AG QI hält den QI 8 weiterhin für relevant, so dass er - trotz Herabstufung der Empfehlung auf „sollte“- bestehen bleibt. Qualitätsziel: Adäquate Durchführung der adjuvanten Chemotherapie nach R0-Resektion KolonCa Stad. III Meldeanlass: Therapie

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 9: Anastomoseninsuffizienz Rektumkarzinom (seit 2013)		
Zähler: Pat. des Nenners mit Anastomoseninsuffizienz Grad B (mit Antibiotikagabe o. interventioneller Drainage o. transanaler Lavage/Drainage) oder C ((Re-)Laparotomie) Nenner: Alle Pat. mit Rektumkarzinom, bei denen in einer elektiven primären Tumorsektion eine Anastomose angelegt wurde.		Evidenzbasis: Keine Evidenzgrundlage, die einer starken Empfehlung zugeordnet ist, da dieser Indikator nicht aus einer solchen abgeleitet wurde. Begründung dieses QI: Die Leitlinienkommission hat beschlossen, dass nicht nur Strukturqualitätsziele, sondern auch Ergebnisqualitätsziele berücksichtigt werden sollen. Daraus ergibt sich die Aufnahme dieses Indikators auch ohne konsenterte starke Empfehlung in der Leitlinie. Qualitätsziel: Möglichst selten Anastomoseninsuffizienzen Grad B oder C nach Anastomosenanlage bei operiertem Rektumkarzinom. Meldeanlass: Verlaufsmeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 10: Anastomoseninsuffizienz Kolonkarzinom (seit 2013)		
Zähler: Pat. des Nenners mit Re-Interventionsbedürftigen Anastomoseninsuffizienzen. Nenner: Alle Patienten mit Kolonkarzinom, bei denen in einer elektiven Tumorsektion eine Anastomose angelegt wurde.		<u>Evidenzbasis</u> Keine Evidenzgrundlage, die einer starken Empfehlung zugeordnet ist, da dieser Indikator nicht aus einer solchen abgeleitet wurde. Begründung dieses QI: Die Leitlinienkommission hat beschlossen, dass nicht nur Strukturqualitätsziele, sondern auch Ergebnisqualitätsziele berücksichtigt werden sollen. Daraus ergibt sich die Aufnahme dieses Indikators auch ohne konsenterte starke Empfehlung in der Leitlinie. Qualitätsziel: Möglichst selten re-interventions-bedürftige Anastomoseninsuffizienzen Grad B oder C nach Anastomosenanlage bei operiertem Kolonkarzinom Meldeanlass: Verlaufsmeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 11: Anzeichnung Stomaposition (seit 2013)		
Zähler: Pat. des Nenners mit präoperativer Anzeichnung der Stomaposition Nenner: Alle Pat. mit Rektumkarzinom, bei denen eine Operation mit Stomaanlage durchgeführt wurde	Empfehlung 7.22 (modifiziert 2025): Die Stomaposition soll präoperativ, wenn möglich, im Sitzen, Stehen und im Liegen angezeichnet werden. Im Falle eines Notfalleingriffes soll das Stoma präoperativ zumindest im Liegen und wenn möglich im Sitzen eingezeichnet werden.	EK, starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig präoperative Anzeichnung der Stomaposition Meldeanlass: Operationsmeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 12: Keimbahndiagnostik auf Lynch-Syndrom (neu 2025)		
Zähler: Pat. des Nenners mit Angebot einer genetischen Keimbahndiagnostik auf ein Lynch-Syndrom Nenner: Pat. mit MSI/dMMR-KRK ohne Hinweise auf sporadische Genese (bei MLH1-Ausfall: keine MLH1-Promoter-Methylierung und keine BRAF-p.Val600Glu-Mutation)	Empfehlung 5.4 (neu 2025): Allen Patienten mit MSI/dMMR-KRK ohne Hinweise für eine sporadische Tumorerkrankung (bei MLH1-Ausfall: keine MLH1-Promoter-Methylierung, keine BRAF-Mutation p.Val600Glu) soll eine genetische Keimbahn-Diagnostik auf ein Lynch-Syndrom angeboten werden.	EG A, LoE 2b Qualitätsziel: Möglichst häufiges Angebot einer genetischen Keimbahn-Diagnostik zur Abklärung eines Lynch-Syndroms Meldeanlass: Therapiemeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 13: Rekonstruktion mit Reservoirbildung bei tiefer anteriorer Rektumresektion (neu 2025)		
Zähler: Pat. des Nenners mit Rekonstruktion mit Reservoirbildung (Colon-J-Pouch oder Seit-zu-End-Anastomose) Nenner: Alle Pat. mit Rektumkarzinom und tiefer anteriorer Rektumresektion mit Rekonstruktion	Empfehlung 7.14 (modifiziert 2025): Bei der Rekonstruktion nach tiefer anteriorer Resektion soll wegen besserer funktioneller Ergebnisse eine Reservoirbildung (Colon-J-Pouch oder die Seit-zu-End-Anastomose) erfolgen.	EG A, LoE 1a Qualitätsziel: Möglichst häufige Rekonstruktion mit Reservoirbildung (Colon-J-Pouch oder Seit-zu-End-Anastomose) nach tiefer anteriorer Resektion Meldeanlass: Operationsmeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 14: immunhistochemische MMR-Diagnostik (neu 2025)		
Zähler: Pat. des Nenners mit Immunhistochemie auf MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms	Empfehlung 8.6 (neu 2025): Alle KRK sollen bei der Erstdiagnose auf das Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) untersucht werden. Dafür soll eine qualitätsgesicherte Immunhistochemie zum Nachweis der Mismatch-Reparatur-Genprodukte MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 durchgeführt werden. Bei unklarer oder unplausibler Immunhistochemie sollte zur Absicherung des Befundes eine molekulare MSI-Analyse angeschlossen werden. Bei metastasierter Erkrankung kann die Bestimmung sowohl in einer Biopsie des Primärtumors als auch der Metastasen erfolgen.	EK, starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufige Bestimmung des MMR/MSI-Status mittels IHC bei Erstdiagnose eines KRK Meldeanlass: Therapiemeldung

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 15: Ernährungsstatus (neu 2025)		

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
Zähler: Pat. des Nenners mit Feststellung des Ernährungsstatus nach Nutritional Risk Score und Body Mass Index bei Diagnosestellung Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms	Empfehlung 12.6 (neu 2025): Ab Diagnose einer Tumorerkrankung soll die regelmäßige Erfassung von Nahrungsaufnahme, Gewichtsveränderung und BMI – unter Nutzung etablierter Verfahren (e.g. NRS 2002, MUST) – erfolgen.	EG A, Anmerkung: Leitlinienadaptation ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer https://www.clinical-nutritionjournal.com/action/showPdf?pii=S0261-5614(2021)2900079-0 Qualitätsziel: Möglichst häufige strukturierte Erfassung des Ernährungsstatus zur frühzeitigen Identifikation von Mangelernährung bei Diagnosestellung Meldeanlass: Diagnose

16 Anhang

16.1 UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms

Die UICC-Stadieneinteilung wurde von der "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC) eingeführt. Sie basiert auf statistischen Untersuchungen und gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung. Sie ist Grundlage bei Prognose- und Therapieplanerstellung.

Tabelle 21: UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms

UICC 2010	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/T2	N0	M0
Stadium II	T3/t4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/N2	M0
IIIA	T1/T2	N1	M0
IIIB	T1	N2a	M0
IIIC	T3/T4	N1	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	Jedes T	jedes N	M1b

16.2 Amsterdam Kriterien

Tabelle 22: Amsterdam Kriterien

Amsterdam Kriterien (AC)	
AC1 = nur KRK, AC2 = auch extrakolische Manifestationen	
1.	Mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoz. Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel (Ureter/Nierenbecken))
2.	Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
3.	Ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen
4.	Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre
5.	Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis

16.3 Revidierte Bethesda-Kriterien

Tumoren von Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sollten auf eine Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden:

Tabelle 23: Revidierte Bethesda-Kriterien

Revidierte Bethesda-Kriterien [1179]
Patient mit KRK vor dem 50. Lebensjahr.
Patient mit syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v.a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome, Dünndarm)) unabhängig vom Alter bei Diagnose.
Patient mit KRK vor dem 60. Lebensjahr. mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom).
Patient mit KRK, der einen Verwandten 1. Grades mit einem KRK oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.
Patient mit KRK (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein KRK oder ein HNPCC-assoziiierter Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.
[1179]

17 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	13
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	17
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis	19
Tabelle 4: Klassifikation der Evidenzstärke nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)	29
Tabelle 5: Klassifikation der Evidenzstärke nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2011)	32
Tabelle 6: Klassifikation der Konsensusstärke	34
Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung	34
Tabelle 8: Risikomindernde und risikoe erhöhende Lebensmittel-(Inhaltsstoffe) für das kolorektale Karzinom mit quantitativen Angaben der entsprechenden Effekte (WCRF), RR = Risikoreduktion	40
Tabelle 9: Risikogruppen mit Prädisposition für ein kolorektales Karzinom mit Definition	56
Tabelle 10: Daten der The Prospective Lynch Syndromes Database (PLSD), Dominguez-Valentin et al. 2023*	90
Tabelle 11: Polyposis-Syndrome	91
Tabelle 12: Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis nach der Spigelman- Klassifikation	93
Tabelle 13: Prozedurenspezifische Qualitätsparameter der Koloskopie (aktuelle Leitlinienempfehlungen)	95
Tabelle 14: Nachsorgeintervalle nach Polypektomie	119
Tabelle 15: Staging bei kolorektalen Karzinom	123
Tabelle 16: Nachsorge/Surveillance-Intervalle und empfohlene Untersuchungen bei W&W-Option zur Beurteilung des Lokalbefundes. Die erste Response-Beurteilung findet in der Regel 6 – 8 Wochen nach Abschluss der RT/RChT/TNT statt.	197
Tabelle 17: Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom UICC I bis III	243
Tabelle 18: Therapie des LARS	267
Tabelle 19: Forschungsfragen v3.0	270
Tabelle 20: Qualitätsindikatoren	279
Tabelle 21: UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms	290
Tabelle 22: Amsterdam Kriterien	291

Tabelle 23: Revidierte Bethesda-Kriterien 291

18 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus zum Ablauf der genetischen Diagnostik bei Patienten mit V.a. ein hereditäres Tumordispositions-Syndrom am Beispiel des HNPCC-/Lynch-Syndroms.	89
Abbildung 2: Flowchart zu geeigneten Resektionsverfahren in Abhängigkeit von der Läsion analog QS in der S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie v2.0	103
Abbildung 3: Flowchart zum therapeutischen Vorgehen bei kolorektalen T1-Karzinomen.....	111
Abbildung 4: R0 (kurative Resektion)	159
Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus zur MMR/MSI-Diagnostik beim Kolorektalen Karzinom.....	161
Abbildung 6: Überblick des Behandlungskorridors bei Rektumkarzinomen (MSS) im unteren und mittleren Drittel (die Reihenfolge impliziert keine Präferenz).....	197
Abbildung 7: Überblick des Behandlungskorridors bei Rektumtumoren im oberen Drittel*	210
Abbildung 8: Flowchart zu Kapitel 10.2 Resektable Metastasierung	229
Abbildung 9: Flowchart zu Kapitel 10.3 Nicht resektable Metastasen	237
Abbildung 10: Flowchart zu weiteren Therapielinien.....	239
Abbildung 11: Ursachen des LARS.....	266

19 Literaturverzeichnis

1. Krebsregisterdaten des ZfKD von 1999 bis 2022. 2022
2. Wang J, Huang L, Gao Y, Wang Y, Chen S, Huang J, et al. Physically active individuals have a 23% lower risk of any colorectal neoplasia and a 27% lower risk of advanced colorectal neoplasia than their non-active counterparts: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Sports Med.* 2020;54(10):582-591. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296585/>
3. Xie F, You Y, Huang J, Guan C, Chen Z, Fang M, et al. Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2021;10(1):4-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010525/>
4. Jaspan V, Lin K, Popov V. The impact of anthropometric parameters on colorectal cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;159:103232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497759/>
5. Li H, Boakye D, Chen X, Hoffmeister M, Brenner H. Association of Body Mass Index With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(11):2173-2183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309586/>
6. Lazzeroni M, Bellerba F, Calvello M, Macrae F, Win A, Jenkins M, et al. A Meta-Analysis of Obesity and Risk of Colorectal Cancer in Patients with Lynch Syndrome: The Impact of Sex and Genetics. *Nutrients.* 2021;13(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065344/>
7. Papadimitriou N, Bull C, Jenab M, Hughes D, Bell J, Sanderson E, et al. Separating the effects of early and later life adiposity on colorectal cancer risk: a Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2023;21(1):5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36600297/>
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-78. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
9. Botteri E, Borroni E, Sloan E, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(12):1940-1949. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773458/>
10. Ye X, Chen Y, Gu J. Risk factors for advanced colorectal neoplasm in young adults: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2023;19(18):1293-1302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37259811/>
11. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Expert Report 2018 Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. Available at dietandcancerreport.org. 2018
12. Papadimitriou N, Markozannes G, Kannellopoulou A, Critselis E, Alhardan S, Karafousia V, et al. An umbrella review of the evidence associating diet and cancer risk at 11 anatomical sites. *Nat Commun.* 2021;12(1):4579. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321471/>
13. Jin S, Je Y. Nuts and legumes consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(6):569-585. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35622305/>
14. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE). Gut essen und trinken – DGE stellt neue lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen für Deutschland vor. DGE Presseinformation.

- 2024; URL: <https://www.dge.de/presse/meldungen/2024/gut-essen-und-trinken-dge-stellt-neue-lebensmittelbezogene-ernaehrungsempfehlungen-fuer-deutschland-vor/>
15. Jun S, Park H, Kim U, Choi E, Lee H, Park B, et al. Cancer risk based on alcohol consumption levels: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2023;45:e2023092. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37905315/>
 16. Papadimitriou N, Bouras E, van den Brandt P, Muller D, Papadopoulou A, Heath A, et al. A Prospective Diet-Wide Association Study for Risk of Colorectal Cancer in EPIC. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):864-873.e13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901663/>
 17. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004;140:603-13. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15096331, <http://annals.org/article.aspx?articleid=717373>
 18. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 2007;120:664-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096321>
 19. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:684-96
 20. Wallace K, Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Karagas MR, Beach MA, et al. Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:921-5
 21. Moazzen S, Dolatkhan R, Tabrizi J, Shaarbafi J, Alizadeh B, de Bock G, et al. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt A):1926-1934. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132834/>
 22. Emmanouilidou G, Kalopitas G, Bakaloudi D, Karanika E, Theocharidou E, Germanidis G, et al. Vitamin D as a chemopreventive agent in colorectal neoplasms A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Ther*. 2022;237:108252. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926664/>
 23. Chapelle N, Martel M, Toes-Zoutendijk E, Barkun A, Bardou M. Recent advances in clinical practice: colorectal cancer chemoprevention in the average-risk population. *Gut*. 2020;69(12):2244-2255. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989022/>
 24. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD005195. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29376219/>
 25. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003548. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254022>
 26. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Wallace K, Haile RW, Church TR, et al. Prolonged effect of calcium supplementation on risk of colorectal adenomas in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:129-36. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227996>
 27. Wallace K, Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Karagas MR, Beach MA, et al. Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:921-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199111>

28. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:684-96. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481636>
29. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297:842-57. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327526>
30. Jacobs ET, Jiang R, Alberts DS, Greenberg ER, Gunter EW, Karagas MR, et al. Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1669-75. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547179>
31. Peters U, Chatterjee N, Church TR, Mayo C, Sturup S, Foster CB, et al. High serum selenium and reduced risk of advanced colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:315-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492922>
32. Emilsson L, Holme Ø, Bretthauer M, Cook N, Buring J, Løberg M, et al. Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs screening for colorectal cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):193-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859394/>
33. Heer E, Ruan Y, Mah B, Nguyen T, Lyons H, Poirier A, et al. The efficacy of chemopreventive agents on the incidence of colorectal adenomas: A systematic review and network meta-analysis. *Prev Med*. 2022;162:107169. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35878711/>
34. Guirguis-Blake J, Evans C, Perdue L, Bean S, Senger C. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327(16):1585-1597. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35471507/>
35. Ma Y, You W, Cao Y, He X, Wang J, Zhang Y, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in general population and high-risk population: a systematic review and network meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(7):788-798. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37027286/>
36. Bardou M, Barkun A, Martel M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut*. 2010;59:1572-85. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660702>
37. Dobrzycka M, Spychalski P, Łachiniński A, Kobiela P, Jędrusik P, Kobiela J. Statins and Colorectal Cancer - A Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(4):255-262. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30149418/>
38. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD004143. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370593>
39. Gartlehner G, Patel S, Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328(17):1747-1765. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36318128/>
40. Grossman D, Curry S, Owens D, Barry M, Davidson K, Doubeni C, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;318(22):2224-2233. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234814/>
41. Nakhostin L, Stadler A, Stute P. Impact of menopausal hormone therapy on colorectal cancer risk-A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(3):390-397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752259/>

42. Knudsen A, Rutter C, Peterse E, Lietz A, Seguin C, Meester R, et al. Colorectal Cancer Screening: An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(19):1998-2011. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003219/>
43. Guittet L, Quipourt V, Aparicio T, Carola E, Seitz J, Paillaud E, et al. Should we screen for colorectal cancer in people aged 75 and over? A systematic review - collaborative work of the French geriatric oncology society (SOFOG) and the French federation of digestive oncology (FFCD). BMC Cancer. 2023;23(1):17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604640/>
44. Williams G, Hellerstedt S, Scudder P, Calderwood A. Yield of Surveillance Colonoscopy in Older Adults with a History of Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022;67(8):4059-4069. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34406584/>
45. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993;329:1977-81. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8247072, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199312303292701>
46. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. Gut. 2001;48:812-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11358901, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1728339/pdf/v048p00812.pdf>
47. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med. 2012;366:687-96. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22356322>
48. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian Z, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. N Engl J Med. 2013;369(12):1095-105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047059/>
49. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczyn P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. N Engl J Med. 2022;387(17):1547-1556. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36214590/>
50. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut. 2010;59:62-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671542>
51. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2012;366:697-706. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22356323>
52. Grobbee E, van der Vlugt M, van Vuuren A, Stroobants A, Mallant-Hent R, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Diagnostic Yield of One-Time Colonoscopy vs One-Time Flexible Sigmoidoscopy vs Multiple Rounds of Mailed Fecal Immunohistochemical Tests in Colorectal Cancer Screening. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(3):667-675.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419575/>
53. Ran T, Cheng C, Misselwitz B, Brenner H, Ubels J, Schlander M. Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies-A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(10):1969-1981.e15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659991/>

54. Gheysariyeha F, Rahimi F, Tabesh E, Hemami M, Adibi P, Rezayatmand R. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening strategies: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022;31(6):e13673. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35974390/>
55. Wang L, Liu C, Wang Y, Du L. Cost-effectiveness of risk-tailored screening strategy for colorectal cancer: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(7):1235-1243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35434850/>
56. Ramos M, Passone J, Lopes A, Safatle-Ribeiro A, Ribeiro Júnior U, de Soárez P. Economic evaluations of colorectal cancer screening: A systematic review and quality assessment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37099816/>
57. Atkin W, Cook C, Cuzick J, Edwards R, Northover J, Wardle J. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1291-300
58. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy. *J Clin Oncol*. 2011;29:3761-7
59. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 2011;154:22-30
60. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:89-95
61. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000;343:169-74
62. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:770-5; quiz 711
63. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*. 2000;343:162-8
64. Rex D, Cutler C, Lemmel G, Rahmani E, Helper D, Lehman G, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*. 1997;112:24-8
65. Juul F, Cross A, Pinsky P, Senore C, Løberg M. 15-Year Benefits of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Ann Intern Med*. 2023;176(6):eL230025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37335997/>
66. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer*. 2013;49(14):3049-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706981/>
67. Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2018;154(1):93-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958859/>
68. Guo F, Chen C, Holleczer B, Schöttker B, Hoffmeister M, Brenner H. Strong Reduction of Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Screening Colonoscopy: Prospective Cohort Study From Germany. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):967-975. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33929378/>

69. Chiu H, Chen S, Yen A, Chiu S, Fann J, Lee Y, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer*. 2015;121(18):3221-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995082/>
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme – oKFE-RL. 2024
71. Shaikat A, Mongin S, Geisser M, Lederle F, Bond J, Mandel J, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1106-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047060/>
72. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(8):1029-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18563785/>
73. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi M, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1674-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15188160/>
74. Scholefield J, Moss S, Mangham C, Whynes D, Hardcastle J. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut*. 2012;61(7):1036-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22052062/>
75. Kronborg O, Jørgensen O, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(9):846-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15513382/>
76. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán M, Aas E, et al. Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2018;168(11):775-782. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710125/>
77. Miller E, Pinsky P, Schoen R, Prorok P, Church T. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long-term follow-up of the randomised US PLCO cancer screening trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(2):101-110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502933/>
78. Atkin W, Wooldrage K, Parkin D, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U, et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10076):1299-1311. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236467/>
79. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1310-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852264/>
80. Zhang J, Chen G, Li Z, Zhang P, Li X, Gan D, et al. Colonoscopic screening is associated with reduced Colorectal Cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2020;11(20):5953-5970. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922537/>
81. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348:g2467. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24922745/>
82. García-Albéniz X, Hsu J, Bretthauer M, Hernán M. Effectiveness of Screening Colonoscopy to Prevent Colorectal Cancer Among Medicare Beneficiaries Aged 70 to 79 Years: A Prospective

- Observational Study. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):18-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27669524/>
83. Shaikat A, Levin T. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(8):521-531. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35505243/>
84. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):1002-1013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048685/>
85. Liang Q, Mukama T, Sundquist K, Sundquist J, Brenner H, Kharazmi E, et al. Longer Interval Between First Colonoscopy With Negative Findings for Colorectal Cancer and Repeat Colonoscopy. *JAMA Oncol.* 2024;10(7):866-873. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38696176/>
86. van Roon A, Goede S, van Ballegooijen M, van Vuuren A, Looman C, Biermann K, et al. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut.* 2013;62(3):409-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22387523/>
87. Lin J, Perdue L, Henrikson N, Bean S, Blasi P. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325(19):1978-1998. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003220/>
88. Levin T, Conell C, Shapiro J, Chazan S, Nadel M, Selby J. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1786-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454834/>
89. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011;21:1747-63. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128257/pdf/330_2011_Article_2104.pdf
90. El-Maraghi RH, Kielar AZ. CT colonography versus optical colonoscopy for screening asymptomatic patients for colorectal cancer a patient, intervention, comparison, outcome (PICO) analysis. *Acad Radiol.* 2009;16:564-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345897>
91. Rex D, Adler S, Aisenberg J, Burch W, Carretero C, Chowers Y, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology.* 2015;148(5):948-957.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25620668/>
92. Pecere S, Senore C, Hassan C, Riggi E, Segnan N, Pennazio M, et al. Accuracy of colon capsule endoscopy for advanced neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(2):406-414.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629719/>
93. Cash B, Fleisher M, Fern S, Rajan E, Haithcock R, Kastenberg D, et al. Multicentre, prospective, randomised study comparing the diagnostic yield of colon capsule endoscopy versus CT colonography in a screening population (the TOPAZ study). *Gut.* 2021;70(11):2115-2122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443017/>
94. Imperiale T, Ransohoff D, Itzkowitz S, Levin T, Lavin P, Lidgard G, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24645800/>
95. Brenner H, Chen H. Fecal occult blood versus DNA testing: indirect comparison in a colorectal cancer screening population. *Clin Epidemiol.* 2017;9:377-384. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761377/>

96. Gachabayov M, Lebovics E, Rojas A, Felsenreich D, Latifi R, Bergamaschi R. Performance evaluation of stool DNA methylation tests in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2021;23(5):1030-1042. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33410272/>
97. Johnson D, Barclay R, Mergener K, Weiss G, König T, Beck J, et al. Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: a prospective multicenter study. *PLoS One.* 2014;9(6):e98238. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901436/>
98. Nasir Kansestani A, Zare M, Tong Q, Zhang J. Comparison of faecal protein biomarkers' diagnostic accuracy for colorectal advanced neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):2623. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35173276/>
99. Pox CP, Schmiegeler W. Role of CT colonography in colorectal cancer screening: risks and benefits. *Gut.* 2010;59:692-700
100. Graser A, Melzer A, Lindner E, Nagel D, Herrmann K, Stieber P, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *Gastroenterology.* 2013;144(4):743-750.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415805/>
101. Spada C, Hassan C, Barbaro B, Iafrate F, Cesaro P, Petruzzello L, et al. Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut.* 2015;64(2):272-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964317/>
102. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med.* 2002;346:311-20. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11821507, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa012294>
103. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology.* 2000;119:1219-27
104. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:858-65. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11390535, <http://jnci.oxfordjournals.org/content/93/11/858.full.pdf>
105. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004;351:2704-14
106. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2008;149:441-50, W81
107. Nakama H, Zhang B, Fukazawa K, Abdul Fattah AS. Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36:2111-4
108. Issaka R, Chan A, Gupta S. AGA Clinical Practice Update on Risk Stratification for Colorectal Cancer Screening and Post-Polypectomy Surveillance: Expert Review. *Gastroenterology.* 2023;165(5):1280-1291. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37737817/>
109. Bibbins-Domingo K, Grossman D, Curry S, Davidson K, Epling J, García F, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;315(23):2564-2575. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27304597/>

110. Stürzlinger H, Conrads-Frank A, Eisenmann A, Invansits S, Jahn B, Janzic A, et al. Stool DNA testing for early detection of colorectal cancer: systematic review using the HTA Core Model. *Ger Med Sci.* 2023;21:Doc06. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37426885/>
111. Feng Z, Oberije C, van de Wetering A, Koch A, Wouters K, Vaes N, et al. Lessons From a Systematic Literature Search on Diagnostic DNA Methylation Biomarkers for Colorectal Cancer: How to Increase Research Value and Decrease Research Waste?. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022;13(6):e00499. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35584320/>
112. Raut J, Guan Z, Schrotz-King P, Brenner H. Fecal DNA methylation markers for detecting stages of colorectal cancer and its precursors: a systematic review. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1):122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778176/>
113. Jin P, Kang Q, Wang X, Yang L, Yu Y, Li N, et al. Performance of a second-generation methylated SEPT9 test in detecting colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(5):830-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25471329/>
114. Tóth K, Sipos F, Kalmár A, Patai A, Wichmann B, Stoehr R, et al. Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. *PLoS One.* 2012;7(9):e46000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23049919/>
115. Kim Y, Kim J, Cheung D, Kim T, Jun E, Oh J, et al. The Usefulness of a Novel Screening Kit for Colorectal Cancer Using the Immunochromatographic Fecal Tumor M2 Pyruvate Kinase Test. *Gut Liver.* 2015;9(5):641-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473070/>
116. Chandan S, Facciorusso A, Yarra P, Khan S, Ramai D, Mohan B, et al. Colonoscopy-Related Adverse Events in Patients With Abnormal Stool-Based Tests: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis of Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(3):381-393. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35029161/>
117. Gregor D. Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. *Cancer.* 1971;28:131-4. URL: [131::AID-CNCR2820280125>3.0.CO;2-1/as-set/2820280125_ft.pdf?v=1&t=ik52llmb&s=924d09ddaeaf06a565a6016d3967619b4be1b1c3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/131::AID-CNCR2820280125>3.0.CO;2-1/as-set/2820280125_ft.pdf?v=1&t=ik52llmb&s=924d09ddaeaf06a565a6016d3967619b4be1b1c3)
118. Ahlquist DA, McGill DB, Fleming JL, Schwartz S, Wieand HS, Rubin J, et al. Patterns of occult bleeding in asymptomatic colorectal cancer. *Cancer.* 1989;63:1826-30
119. Macrae FA, St John DJ, Caligiore P, Taylor LS, Legge JW. Optimal dietary conditions for hemocult testing. *Gastroenterology.* 1982;82:899-903
120. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med.* 2009;150:162-9
121. Westwood M, Lang S, Armstrong N, van Turenhout S, Cubiella J, Stirk L, et al. Faecal immunochemical tests (FIT) can help to rule out colorectal cancer in patients presenting in primary care with lower abdominal symptoms: a systematic review conducted to inform new NICE DG30 diagnostic guidance. *BMC Med.* 2017;15(1):189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061126/>
122. Halloran S, Launoy G, Zappa M. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis First Edition--Faecal occult blood testing. *Endoscopy.* 2012;44 Suppl 3:SE65-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012123/>
123. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med.* 2009;150:162-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189905>

124. Brenner H, Haug U, Hundt S. Inter-test agreement and quantitative cross-validation of immunochemical fecal occult blood tests. *Int J Cancer*. 2010;127:1643-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20049840>
125. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1462-70. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17895475, <http://jnci.oxfordjournals.org/content/99/19/1462.full.pdf>
126. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2017-25. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502450>
127. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM, et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer*. 2005;115:493-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700317>
128. van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, t Mannetje H, et al. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:333-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21185397>
129. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8474513, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199305133281901>
130. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348:1472-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8942775, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)03386-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)03386-7/abstract)
131. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348:1467-71
132. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD001216. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253456>
133. Levin B, Hess K, Johnson C. Screening for colorectal cancer A comparison of 3 fecal occult blood tests. *Arch Intern Med*. 1997;157:970-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9140267, <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=623273>
134. Katalinic A, Raspe H, Waldmann A. [Positive family history of colorectal cancer--use of a questionnaire]. *Z Gastroenterol*. 2009;47:1125-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19899019>
135. Samadder N, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S, et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):230-237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126242/>

136. Hampel H, Yurgelun M. Point/Counterpoint: Is It Time for Universal Germline Genetic Testing for All GI Cancers?. *J Clin Oncol*. 2022;40(24):2681-2692. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35649230/>
137. Stoffel E, Koeppe E, Everett J, Ulintz P, Kiel M, Osborne J, et al. Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2018;154(4):897-905.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146522/>
138. Vos J, Fakkert I, Spruijt L, Willems R, Langenveld S, Mensenkamp A, et al. Evaluation of yield and experiences of age-related molecular investigation for heritable and nonheritable causes of mismatch repair deficient colorectal cancer to identify Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2020;147(8):2150-2158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32510614/>
139. Bläker H, Haupt S, Morak M, Holinski-Feder E, Arnold A, Horst D, et al. Age-dependent performance of BRAF mutation testing in Lynch syndrome diagnostics. *Int J Cancer*. 2020;147(10):2801-2810. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875553/>
140. Bekanntmachungen der Bundesärztekammer: Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dt Ärztebl*. 2003;100:A1297-1305
141. Cavestro G, Mannucci A, Balaguer F, Hampel H, Kupfer S, Repici A, et al. Delphi Initiative for Early-Onset Colorectal Cancer (DIRECT) International Management Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(3):581-603.e33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36549470/>
142. Esplin E, Nielsen S, Bristow S, Garber J, Hampel H, Rana H, et al. Universal Germline Genetic Testing for Hereditary Cancer Syndromes in Patients With Solid Tumor Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100516. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36108258/>
143. Uson P, Riegert-Johnson D, Boardman L, Kisiel J, Mountjoy L, Patel N, et al. Germline Cancer Susceptibility Gene Testing in Unselected Patients With Colorectal Adenocarcinoma: A Multi-center Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e508-e528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857637/>
144. Misspelled Author Name and Funding Source. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):312. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331848/>
145. Cercek A, Chatila W, Yaeger R, Walch H, Fernandes G, Krishnan A, et al. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(12):1683-1692. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34405229/>
146. Stanich P, Pelstring K, Hampel H, Pearlman R. A High Percentage of Early-age Onset Colorectal Cancer Is Potentially Preventable. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1850-1852. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310086/>
147. DeRycke M, Gunawardena S, Balcom J, Pickart A, Waltman L, French A, et al. Targeted sequencing of 36 known or putative colorectal cancer susceptibility genes. *Mol Genet Genomic Med*. 2017;5(5):553-569. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944238/>
148. Pearlman R, Frankel W, Swanson B, Jones D, Zhao W, Yilmaz A, et al. Prospective Statewide Study of Universal Screening for Hereditary Colorectal Cancer: The Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative. *JCO Precis Oncol*. 2021;5: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34250417/>
149. Seifert B, McGlaughon J, Jackson S, Ritter D, Roberts M, Schmidt R, et al. Determining the clinical validity of hereditary colorectal cancer and polyposis susceptibility genes using the Clinical Genome Resource Clinical Validity Framework. *Genet Med*. 2019;21(7):1507-1516. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523343/>

150. Taylor A, Brady A, Frayling I, Hanson H, Tischkowitz M, Turnbull C, et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J Med Genet*. 2018;55(6):372-377. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661970/>
151. Nugroho P, Ghazali S, Buchanan D, Pisano M, Reece J. Risk of cancer in individuals with Lynch-like syndrome and their families: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(1):25-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36251064/>
152. Duncan RE, Gillam L, Savulescu J, Williamson R, Rogers JG, Delatycki MB. The challenge of developmentally appropriate care: predictive genetic testing in young people for familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2010;9:27-35. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760114>
153. Douma KF, Aaronson NK, Vasen HF, Bleiker EM. Psychosocial issues in genetic testing for familial adenomatous polyposis: a review of the literature. *Psychooncology*. 2008;17:737-45. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18613296>
154. Douma KF, Aaronson NK, Vasen HF, Gerritsma MA, Gundy CM, Janssen EP, et al. Psychological distress and use of psychosocial support in familial adenomatous polyposis. *Psychooncology*. 2010;19:289-98. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382100>
155. Karnes W. Epidemiology and etiology of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Current opinion in Gastroenterology*. 1994;10:19-26
156. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1741-50
157. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:883-90
158. Burt RW. Screening of patients with a positive family history of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1997;7:65-79
159. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin J, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1855-1863. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534647/>
160. Burke C, Dekker E, Lynch P, Samadder N, Balaguer F, Hüneburg R, et al. Eflornithine plus Sulfasalazine for Prevention of Progression in Familial Adenomatous Polyposis. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1028-1039. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905675/>
161. Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, et al. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:717-22. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12759389, <http://jnci.oxfordjournals.org/content/95/10/717.full.pdf>
162. Karnes W. Epidemiology and etiology of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Current opinion in Gastroenterology*. 1994;10:19-26
163. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1741-50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970847>

164. Dominguez-Valentin M, Haupt S, Seppälä T, Sampson J, Sunde L, Bernstein I, et al. Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101909. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37181409/>
165. Abu-Ghazaleh N, Kaushik V, Gorelik A, Jenkins M, Macrae F. Worldwide prevalence of Lynch syndrome in patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Genet Med*. 2022;24(5):971-985. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35177335/>
166. Engel C, Vasen H, Seppälä T, Aretz S, Bigirwamungu-Bargeman M, de Boer S, et al. No Difference in Colorectal Cancer Incidence or Stage at Detection by Colonoscopy Among 3 Countries With Different Lynch Syndrome Surveillance Policies. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1400-1409.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063918/>
167. Vasen H, Abdirahman M, Brohet R, Langers A, Kleibeuker J, van Kouwen M, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2300-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206180/>
168. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642682/>
169. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in. *Gut*. 2018;67(7):1306-1316. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754778/>
170. Lindor N, Petersen G, Hadley D, Kinney A, Miesfeldt S, Lu K, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;296(12):1507-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003399/>
171. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans D, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017;66(3):464-472. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657901/>
172. Sánchez A, Roos V, Navarro M, Pineda M, Caballol B, Moreno L, et al. Quality of Colonoscopy Is Associated With Adenoma Detection and Postcolonoscopy Colorectal Cancer Prevention in Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):611-621.e9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33157315/>
173. Møller P, Seppälä T, Dowty J, Haupt S, Dominguez-Valentin M, Sunde L, et al. Colorectal cancer incidences in Lynch syndrome: a comparison of results from the prospective lynch syndrome database and the international mismatch repair consortium. *Hered Cancer Clin Pract*. 2022;20(1):36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36182917/>
174. Ahadova A, Gallon R, Gebert J, Ballhausen A, Endris V, Kirchner M, et al. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2018;143(1):139-150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29424427/>
175. Ahadova A, Stenzinger A, Seppälä T, Hüneburg R, Kloor M, Bläker H. A "Two-in-One Hit" Model of Shortcut Carcinogenesis in MLH1 Lynch Syndrome Carriers. *Gastroenterology*. 2023;165(1):267-270.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36907525/>
176. Jenkins M, Dowty J, Ait Ouakrim D, Mathews J, Hopper J, Drouet Y, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):326-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534380/>

177. Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, Barbier J, Cugnenc P, Jian R, et al. Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(9):897-902. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234028/>
178. Hüneburg R, Lammert F, Rabe C, Rahner N, Kahl P, Buttner R, et al. Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2009;41:316-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19340735>
179. Rivero-Sánchez L, Arnau-Collell C, Herrero J, Remedios D, Cubiella J, García-Cougil M, et al. White-Light Endoscopy Is Adequate for Lynch Syndrome Surveillance in a Randomized and Noninferiority Study. *Gastroenterology*. 2020;158(4):895-904.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520613/>
180. Haanstra J, Dekker E, Cats A, Nagengast F, Hardwick J, Vanhoutvin S, et al. Effect of chromoendoscopy in the proximal colon on colorectal neoplasia detection in Lynch syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(4):624-632. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028782/>
181. Houwen B, Mostafavi N, Vleugels J, Hüneburg R, Lamberti C, Rivero-Sánchez L, et al. Dye-Based Chromoendoscopy in Patients With Lynch Syndrome: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(4):825-828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982955/>
182. Hüneburg R, Bucksch K, Schmeißer F, Heling D, Marwitz T, Aretz S, et al. Real-time use of artificial intelligence (CADEYE) in colorectal cancer surveillance of patients with Lynch syndrome-A randomized controlled pilot trial (CADLY). *United European Gastroenterol J*. 2023;11(1):60-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36571259/>
183. Ortiz O, Daca-Alvarez M, Rivero-Sanchez L, Gimeno-Garcia A, Carrillo-Palau M, Alvarez V, et al. An artificial intelligence-assisted system versus white light endoscopy alone for adenoma detection in individuals with Lynch syndrome (TIMELY): an international, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(9):802-810. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39033774/>
184. Kim J, Braun D, Ukaegbu C, Dhingra T, Kastrinos F, Parmigiani G, et al. Clinical Factors Associated With Gastric Cancer in Individuals With Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):830-837.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319185/>
185. Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4409-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23091106/>
186. Ten Broeke S, van der Klift H, Tops C, Aretz S, Bernstein I, Buchanan D, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2018;36(29):2961-2968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30161022/>
187. Vangala D, Ladigan-Badura S, Engel C, Hüneburg R, Perne C, Bucksch K, et al. Early detection of duodenal cancer by upper gastrointestinal-endoscopy in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2021;149(12):2052-2062. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331771/>
188. Ladigan-Badura S, Vangala D, Engel C, Bucksch K, Hueneburg R, Perne C, et al. Value of upper gastrointestinal endoscopy for gastric cancer surveillance in patients with Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2021;148(1):106-114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930401/>
189. Emons G, Steiner E, Vordermark D, Uleer C, Paradies K, Tempfer C, et al. Endometrial Cancer Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL,

- September 2022) Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer, Geriatric Assessment and Supply Structures. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023;83(8):919-962. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37588260/>
190. Seufferlein T, Mayerle J, Boeck S, Brunner T, Ettrich T, Grenacher L, et al. [Not Available]. Z Gastroenterol. 2024;62(10):1724-1785. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39389105/>
191. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet. 2011;378:2081-7
192. Natarajan N, Watson P, Silva-Lopez E, Lynch HT. Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome. Dis Colon Rectum. 2010;53:77-82
193. Ait Ouakrim D, Dashti S, Chau R, Buchanan D, Clendenning M, Rosty C, et al. Aspirin, Ibuprofen, and the Risk of Colorectal Cancer in Lynch Syndrome. J Natl Cancer Inst. 2015;107(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109217/>
194. Eikenboom E, Moen S, van Leerdam M, Papageorgiou G, Doukas M, Tanis P, et al. Metachronous colorectal cancer risk according to Lynch syndrome pathogenic variant after extensive versus partial colectomy in the Netherlands: a retrospective cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(12):1106-1117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37865103/>
195. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst. 2007;99:433-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374833>
196. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, 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;21:2912-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12885809, <http://jco.ascopubs.org/content/21/15/2912.long>
197. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. N Engl J Med. 2022;386(25):2363-2376. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35660797/>
198. King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. Mayo Clin Proc. 2000;75:57-67
199. Monahan K, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop M, East J, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). Gut. 2020;69(3):411-444. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780574/>
200. Kennedy R, Potter D, Moir C, El-Youssef M. The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. J Pediatr Surg. 2014;49(1):82-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439586/>
201. Lynch P, Morris J, Wen S, Advani S, Ross W, Chang G, et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc. 2016;84(1):115-125.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769407/>
202. Uylas U, Gundogdu R, Sumer F, Samdanci E, Kayaalp C. Incidental cancer in colectomy specimens from patients with familial adenomatous polyposis: single centre experience and

- literature review. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):76. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/36949302/>
203. Lee C, Kalady M, Burke C, Mankaney G, Ali Abbass M, Jia X, et al. Incidence and Management of Rectal Cuff and Anal Transitional Zone Neoplasia in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2021;64(8):977-985. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/33960328/>
204. Faul E, Xhaja X, Church J. Correlation Between the Severity of Adhesions and Desmoid Disease in Patients With Familial Adenomatous Polyposis: A Prospective Cohort Study. *Dis Colon Rectum.* 2024;67(2):273-279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36940315/>
205. Pasquer A, Benech N, Pioche M, Breton A, Rivory J, Vinet O, et al. Prophylactic colectomy and rectal preservation in FAP: systematic endoscopic follow-up and adenoma destruction changes natural history of polyposis. *Endosc Int Open.* 2021;9(7):E1014-E1022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34222624/>
206. Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Bisgaard M, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1454-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113066/>
207. Sasaki K, Nozawa H, Kawai K, Murono K, Emoto S, Kishikawa J, et al. Risk of extracolonic malignancies and metachronous rectal cancer after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Asian J Surg.* 2022;45(1):396-400. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/34330586/>
208. M'Koma A, Herline A, Adunyah S. Subsequent Adenomas of Ileal Pouch and Anorectal Segment after Prophylactic Surgery for Familial Adenomatous Polyposis. *World J Colorectal Surg.* 2013;3(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817992/>
209. Pommaret E, Vienne A, Lefevre J, Sogni P, Florent C, Desaint B, et al. Prevalence and risk factors for adenomas in the ileal pouch and the afferent loop after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis. *Surg Endosc.* 2013;27(10):3816-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636532/>
210. Schulz A, Bojarski C, Buhr H, Kroesen A. Occurrence of adenomas in the pouch and small intestine of FAP patients after proctocolectomy with ileoanal pouch construction. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(4):437-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18193239/>
211. Bouchiba H, Aelvoet A, Pellisé M, Bastiaansen B, van Leerdam M, Langers A, et al. Risk of Cancer and Reoperation After Ileorectal Anastomosis and Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Familial Adenomatous Polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2024;: URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/39787348/>
212. Church J, Burke C, McGannon E, Pasteau O, Clark B. Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it?. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(9):1249-54. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/11584194/>
213. Tatsuta K, Sakata M, Iwaizumi M, Okamoto K, Yoshii S, Mori M, et al. Long-term prognosis after stapled and hand-sewn ileal pouch-anal anastomoses for familial adenomatous polyposis: a multicenter retrospective study. *Int J Colorectal Dis.* 2024;39(1):32. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/38431759/>
214. Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Hirayama Y, Oonishi S, Mizuno N, et al. Long-term outcomes of metachronous neoplasms in the ileal pouch and rectum after surgical treatment in patients with familial adenomatous polyposis. *Endosc Int Open.* 2019;7(5):E691-E698. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073536/>

215. Mannucci A, Puzzono M, Goel A, Möslin G, Balafas S, Di Serio M, et al. The Spigelman Staging System and the Risk of Duodenal and Papillary Cancer in Familial Adenomatous Polyposis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(4):617-624. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38294150/>
216. Iwata K, Kato M, Sasaki M, Miyazaki K, Kubosawa Y, Masunaga T, et al. Intensive endoscopic resection strategy for multiple duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(9):1592-1597. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37423767/>
217. Takeuchi Y, Hamada K, Nakahira H, Shimamoto Y, Sakurai H, Tani Y, et al. Efficacy and safety of intensive downstaging polypectomy (IDP) for multiple duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Endoscopy*. 2023;55(6):515-523. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36410678/>
218. Singh A, Bhatt A, Joseph A, Lyu R, Heald B, Macaron C, et al. Natural history of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis: a long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(3):455-467.e3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34624304/>
219. Latchford A, Neale K, Spigelman A, Phillips R, Clark S. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):659-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281862/>
220. Groves C, Saunders B, Spigelman A, Phillips R. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut*. 2002;50(5):636-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11950808/>
221. Serrano P, Grant R, Berk T, Kim D, Al-Ali H, Cohen Z, et al. Progression and Management of Duodenal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis: A Cohort Study. *Ann Surg*. 2015;261(6):1138-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24950262/>
222. Sourrouille I, Lefèvre J, Shields C, Colas C, Bellanger J, Desaint B, et al. Surveillance of Duodenal Polyposis in Familial Adenomatous Polyposis: Should the Spigelman Score Be Modified?. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(11):1137-1146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991077/>
223. Lepistö A, Kiviluoto T, Halttunen J, Järvinen H. Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy*. 2009;41(6):504-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19533554/>
224. Bülow S, Christensen I, Højen H, Björk J, Elmborg M, Järvinen H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*. 2012;14(8):947-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21973191/>
225. Park S, Ryu J, Park J, Yoon H, Kim J, Yoon Y, et al. Prevalence of gastric and duodenal polyps and risk factors for duodenal neoplasm in Korean patients with familial adenomatous polyposis. *Gut Liver*. 2011;5(1):46-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21461071/>
226. Mathus-Vliegen E, Boparai K, Dekker E, van Geloven N. Progression of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: due to ageing of subjects and advances in technology. *Fam Cancer*. 2011;10(3):491-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21416262/>
227. Maehata Y, Esaki M, Hirahashi M, Kitazono T, Matsumoto T. Duodenal adenomatosis in Japanese patients with familial adenomatous polyposis. *Dig Endosc*. 2014;26 Suppl 2:30-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750145/>
228. Angsuwatcharakon P, Ahmed O, Lynch P, Lum P, Gonzalez G, Weston B, et al. Management of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis syndrome: 16 years of experience

- from a tertiary cancer center. *Gastrointest Endosc.* 2020;92(2):323-330. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145286/>
229. Campos F, Martinez C, Sulbaran M, Bustamante-Lopez L, Safatle-Ribeiro A. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(4):734-744. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392054/>
230. Yachida T, Nakajima T, Nonaka S, Nakamura K, Suzuki H, Yoshinaga S, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Duodenal Neoplasia in Japanese Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(5):407-411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306941/>
231. Roos V, Bastiaansen B, Kallenberg F, Aelvoet A, Bossuyt P, Fockens P, et al. Endoscopic management of duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(2):457-466. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535190/>
232. Caillié F, Paye F, Desaint B, Bennis M, Lefèvre J, Parc Y, et al. Severe duodenal involvement in familial adenomatous polyposis treated by pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2924-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22311120/>
233. Skipworth J, Morkane C, Raptis D, Vyas S, Olde Damink S, Imber C, et al. Pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *HPB (Oxford).* 2011;13(5):342-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21492334/>
234. Ganschow P, Hackert T, Biegler M, Contin P, Hinz U, Büchler M, et al. Postoperative outcome and quality of life after surgery for FAP-associated duodenal adenomatosis. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(1):93-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075846/>
235. Parc Y, Mabrut JY, Shields C. Surgical management of the duodenal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 2011;98:480-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656714>
236. Bianchi L, Burke C, Bennett A, Lopez R, Hasson H, Church J. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(2):180-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18237868/>
237. Nakamura K, Nonaka S, Nakajima T, Yachida T, Abe S, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of gastric polyps and neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *Endosc Int Open.* 2017;5(3):E137-E145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271094/>
238. Wang K, Kim K, Bancila L, Lew D, Larson B, Kim S, et al. Novel Endoscopic Polypectomy Surveillance Technique for Fundic Gland Polyps in Familial Adenomatous Polyposis Can Improve Early Detection of Dysplasia and Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1246-1254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35584332/>
239. Sarre R, Frost A, Jagelman D, Petras R, Sivak M, McGannon E. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut.* 1987;28(3):306-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3032754/>
240. Walton S, Frayling I, Clark S, Latchford A. Gastric tumours in FAP. *Fam Cancer.* 2017;16(3):363-369. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271232/>
241. Wood L, Salaria S, Cruise M, Giardiello F, Montgomery E. Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of pyloric gland adenomas and other gastric and duodenal neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(3):389-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525509/>

242. Martin I, Roos V, Anele C, Walton S, Cuthill V, Suzuki N, et al. Gastric adenomas and their management in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy*. 2021;53(8):795-801. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32942317/>
243. Sasaki K, Kawai K, Nozawa H, Ishihara S, Ishida H, Ishibashi K, et al. Risk of gastric adenoma and adenocarcinoma in patients with familial adenomatous polyposis in Japan: a nationwide multicenter study. *J Gastroenterol*. 2024;59(3):187-194. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38263336/>
244. Sato C, Takahashi K, Sato H, Naruse T, Nakajima N, Takatsuna M, et al. Endoscopic Findings and Treatment of Gastric Neoplasms in Familial Adenomatous Polyposis. *J Gastric Cancer*. 2022;22(4):381-394. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36316112/>
245. DeSignore M, Jeong T, Denmark G, Feldman D, Shih A, Zukerberg L, et al. Incidence and natural history of gastric high-grade dysplasia in patients with familial adenomatous polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(1):25-34.e6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113625/>
246. Jaganmohan S, Lynch P, Raju R, Ross W, Lee J, Raju G, et al. Endoscopic management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis--a single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2012;57(3):732-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21960285/>
247. Moussata D, Napoleon B, Lepilliez V, Klich A, Ecochard R, Lapalus M, et al. Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(5):817-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814771/>
248. Vu Trung K, Abou-Ali E, Caillol F, Paik W, Napoleon B, Masaryk V, et al. Endoscopic papillectomy for ampullary lesions in patients with familial adenomatous polyposis compared with sporadic lesions: a propensity score-matched cohort. *Endoscopy*. 2023;55(8):709-718. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36746390/>
249. Walsh R, Augustin T, Aleassa E, Simon R, El-Hayek K, Moslim M, et al. Comparison of pancreas-sparing duodenectomy (PSD) and pancreatoduodenectomy (PD) for the management of duodenal polyposis syndromes. *Surgery*. 2019;166(4):496-502. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474487/>
250. de Castro S, van Eijck C, Rutten J, Dejong C, van Goor H, Busch O, et al. Pancreas-preserving total duodenectomy versus standard pancreatoduodenectomy for patients with familial adenomatous polyposis and polyps in the duodenum. *Br J Surg*. 2008;95(11):1380-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18844249/>
251. Yoon J, Mehta N, Burke C, Augustin T, O'Malley M, LaGuardia L, et al. The Prevalence and Significance of Jejunal and Duodenal Bulb Polyposis After Duodenectomy in Familial Adenomatous Polyposis: Retrospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2021;274(6):e1071-e1077. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31850977/>
252. Naples R, Simon R, Moslim M, Augustin T, Church J, Burke C, et al. Long-Term Outcomes of Pancreas-Sparing Duodenectomy for Duodenal Polyposis in Familial Adenomatous Polyposis Syndrome. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(5):1233-1240. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410179/>
253. Matsumoto M, Nakajima T, Kakugawa Y, Sakamoto T, Kuribayashi S, Otake Y, et al. Surveillance using capsule endoscopy is safe in post-colectomy patients with familial adenomatous polyposis: a prospective Japanese study. *Fam Cancer*. 2016;15(1):75-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450841/>

254. Hofgartner WT, Thorp M, Ramus MW, Delorefice G, Chey WY, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2275-81
255. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP) A review of the literature. *Fam Cancer*. 2003;2:43-55
256. Leggett BA, Young JP, Biden K, Buttenshaw RL, Knight N, Cowen AE. Severe upper gastrointestinal polyposis associated with sparse colonic polyposis in a familial adenomatous polyposis family with an APC mutation at codon 1520. *Gut*. 1997;41:518-21
257. Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1288-9
258. Zwick A, Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology*. 1997;113:659-63
259. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1290-1301
260. Jones N, Vogt S, Nielsen M, Christian D, Wark PA, Eccles D, et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. *Gastroenterology*. 2009;137:489-94, 494 e1; quiz 725-6
261. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30:227-32
262. Aelvoet A, Pellisé M, Miedema T, Daca-Alvarez M, Bastiaansen B, van Leerdam M, et al. Development of Desmoid Tumors After Ileorectal Anastomosis Versus Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Familial Adenomatous Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(11):2319-2326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38969075/>
263. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:367-73. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258512>
264. Ghorbanoghli Z, Bastiaansen B, Langers A, Nagengast F, Poley J, Hardwick J, et al. Extracolonic cancer risk in Dutch patients with APC (adenomatous polyposis coli)-associated polyposis. *J Med Genet*. 2018;55(1):11-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28490611/>
265. Chenbhanich J, Atsawarungruangkit A, Korpaisarn S, Phupitakphol T, Osataphan S, Phowthongkum P. Prevalence of thyroid diseases in familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*. 2019;18(1):53-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663106/>
266. Steinhagen E, Hui V, Levy R, Markowitz A, Fish S, Wong R, et al. Results of a prospective thyroid ultrasound screening program in adenomatous polyposis patients. *Am J Surg*. 2014;208(5):764-769. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25073656/>
267. Sada H, Hinoi T, Ueno H, Yamaguchi T, Inoue Y, Konishi T, et al. Prevalence of and risk factors for thyroid carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: results of a multi-center study in Japan and a systematic review. *Surg Today*. 2019;49(1):72-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182306/>

268. Smith J, Kamihara J, Church A, Asch E, Cherella C, Fox V, et al. Thyroid Nodules in Children With Familial Adenomatous Polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(7):1166-1168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35333786/>
269. Steinhagen E, Guillem J, Chang G, Salo-Mullen E, Shia J, Fish S, et al. The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(4):304-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425061/>
270. Monachese M, Mankaney G, Lopez R, O'Malley M, Laguardia L, Kalady M, et al. Outcome of thyroid ultrasound screening in FAP patients with a normal baseline exam. *Fam Cancer*. 2019;18(1):75-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003385/>
271. Dekker E, Bleijenberg A, Balaguer F. Update on the World Health Organization Criteria for Diagnosis of Serrated Polyposis Syndrome. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1520-1523. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982410/>
272. Valle L, de Voer R, Goldberg Y, Sijns W, Försti A, Ruiz-Ponte C, et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Mol Aspects Med*. 2019;69:10-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30862463/>
273. van Leerdam M, Roos V, van Hooft J, Dekker E, Jover R, Kaminski M, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51(9):877-895. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342472/>
274. Bleijenberg A, Ijspeert J, Carballal S, Pellise M, Jung G, van Herwaarden Y, et al. Low Incidence of Advanced Neoplasia in Serrated Polyposis Syndrome After (Sub)total Colectomy: Results of a 5-Year International Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(9):1512-1519. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403493/>
275. Bleijenberg A, Ijspeert J, van Herwaarden Y, Carballal S, Pellisé M, Jung G, et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5-year international cohort study. *Gut*. 2020;69(1):112-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981990/>
276. Hazewinkel Y, Koornstra J, Boparai K, van Os T, Tytgat K, Van Eeden S, et al. Yield of screening colonoscopy in first-degree relatives of patients with serrated polyposis syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(5):407-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583756/>
277. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59:975-86. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581245>
278. Aretz S. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:163-73
279. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2003;39:1904-11
280. Bonelli L, Martines H, Conio M, Bruzzi P, Aste H. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel A case-control study. *Int J Cancer*. 1988;41:513-7
281. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42:216-27
282. Fuchs C, Giovannucci E, Colditz G, Hunter D, Speizer F, Willett W. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1669-74

283. Guillem J, Bastar A, Ng J, Huhn J, Cohen A. Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:1004-7
284. Guillem J, Forde K, Treat M, Neugut A, O'Toole K, Diamond B. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:523-9
285. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992-3003
286. Kune G, Kune S, Watson L. The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *World J Surg*. 1989;13:124-9
287. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85
288. Rozen P, Fireman Z, Figer A, Legum C, Ron E, Lynch H. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. *Cancer*. 1987;60:248-54
289. Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control*. 2003;14:879-87
290. Sondergaard J, Bulow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1991;47:202-6
291. St John D, McDermott F, Hopper J, Debney E, Johnson W, Hughes E. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Int Med*. 1993;118:785-90
292. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60
293. Hall NR, Bishop DT, Stephenson BM, Finan PJ. Hereditary susceptibility to colorectal cancer Relatives of early onset cases are particularly at risk. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:739-43
294. Spier I, Drichel D, Kerick M, Kirfel J, Horpaopan S, Laner A, et al. Low-level APC mutational mosaicism is the underlying cause in a substantial fraction of unexplained colorectal adenomatous polyposis cases. *J Med Genet*. 2016;53(3):172-9. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/26613750/>
295. Tian Y, Kharazmi E, Brenner H, Xu X, Sundquist K, Sundquist J, et al. Importance of Family History of Colorectal Carcinoma In Situ Versus Invasive Colorectal Cancer: A Nationwide Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(11):1252-1257. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/34517339/>
296. Tian Y, Kharazmi E, Brenner H, Xu X, Sundquist K, Sundquist J, et al. Calculating the Starting Age for Screening in Relatives of Patients With Colorectal Cancer Based on Data From Large Nationwide Data Sets. *Gastroenterology*. 2020;159(1):159-168.e3. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/32251666/>
297. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1998;128:900-5
298. Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas?. *Gut*. 2003;52:747-51

299. Winawer S, O'Brien M, Waye J, Kronborg O, Bond J, Fruhmorgen P, et al. Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ. 1990;68:789-95
300. Hu Y, Kharazmi E, Liang Q, Sundquist K, Sundquist J, Fallah M. Risk of Colorectal Cancer Associated With Frequency of Colorectal Polyp Diagnosis in Relatives. Gastroenterology. 2025;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39800079/>
301. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. Eur J Cancer. 2003;39:1904-11. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12932670, [http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(03\)00420-9/abstract](http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(03)00420-9/abstract)
302. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 2000;343:78-85. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10891514, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200007133430201>
303. Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. Cancer Causes Control. 2003;14:879-87. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14682445
304. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology. 2003;124:544-60. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12557158, [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(02\)15895-1/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(02)15895-1/pdf)
305. Bonelli L, Martinez H, Conio M, Bruzzi P, Aste H. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel A case-control study. Int J Cancer. 1988;41:513-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3356486, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910410407/abstract>
306. Fuchs C, Giovannucci E, Colditz G, Hunter D, Speizer F, Willett W. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 1994;331:1669-74. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199412223312501>
307. Guillem J, Forde K, Treat M, Neugut A, O'Toole K, Diamond B. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients A controlled, prospective study. Dis Colon Rectum. 1992;35(6):523-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1587168/>
308. Rozen P, Fireman Z, Figer A, Legum C, Ron E, Lynch H. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. Cancer. 1987;60:248-54. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2820600223/>3.0.CO;2-G/as-set/2820600223_ft.pdf?v=1&t=ik5892nf&s=00bb78e9114146c76b4808000d9b29f4b363283e
309. Sondergaard J, Bulow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. Int J Cancer. 1991;47:202-6. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910470207/abstract>
310. St John D, McDermott F, Hopper J, Debney E, Johnson W, Hughes E. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. Ann Int Med. 1993;118:785-90. URL: <http://annals.org/article.aspx?articleid=706371>

311. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992-3003. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11693338
312. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42:216-27. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16338133, [http://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(05\)00945-7/abstract](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(05)00945-7/abstract)
313. Hall NR, Bishop DT, Stephenson BM, Finan PJ. Hereditary susceptibility to colorectal cancer Relatives of early onset cases are particularly at risk. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:739-43. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8674364
314. Hunt L, Rooney P, Hardcastle J, Armitage N. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut*. 1998;42:71-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1726961/pdf/v042p00071.pdf>
315. Crispin A, Rehms R, Hoffmann S, Lindorfer D, Hallsson L, Jahn B, et al. Colorectal Cancer Screening for Persons With a Positive Family History—Evaluation of the FARKOR Program for the Secondary Prevention of Colorectal Cancer in Persons Aged 25 to 50. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(46):786-792. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37855423/>
316. Winawer S, Zauber A, Gerdes H, O'Brien M, Gottlieb L, Sternberg S, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1996;334(2):82-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8531963/>
317. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1998;128:900-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9634428, <http://annals.org/article.aspx?articleid=711453>
318. Nakama H, Zhang B, Fukazawa K, Abdul Fattah AS. Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2000;36:2111-4. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11044649, [http://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(00\)00293-8/abstract](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(00)00293-8/abstract)
319. Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas?. *Gut*. 2003;52:747-51. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12692063, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773641/pdf/gut05200747.pdf>
320. Hadjiiladis D, Khoruts A, Zauber A, Hempstead S, Maisonneuve P, Lowenfels A. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 2018;154(3):736-745.e14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289528/>
321. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989;2:783-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2571019, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(89\)90840-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(89)90840-4/abstract)
322. El-Maraghi RH, Kielar AZ. CT colonography versus optical colonoscopy for screening asymptomatic patients for colorectal cancer a patient, intervention, comparison, outcome (PICO) analysis. *Acad Radiol*. 2009;16:564-71

323. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355:2533-41
324. Simmons DT, Harewood GC, Baron TH, Petersen BT, Wang KK, Boyd-Enders F, et al. Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:965-71
325. Lieberman D. A call to action--measuring the quality of colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355:2588-9
326. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*. 2003;349:2191-200
327. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370:1298-306. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1309086>
328. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1795-803. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0907667>
329. Ferlitsch M, Hassan C, Bisschops R, Bhandari P, Dinis-Ribeiro M, Risio M, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2024. *Endoscopy*. 2024;56(7):516-545. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38670139/>
330. Corley D, Jensen C, Marks A, Zhao W, Lee J, Doubeni C, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1298-306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24693890/>
331. Kaminski M, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees C, Dekker E, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2017;49(4):378-397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268235/>
332. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski M, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2013;45(2):142-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335011/>
333. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J, Burnand B, Vader J. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):378-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758907/>
334. Sapci I, Jia X, Wu J, Gorgun E, Liska D, Church J, et al. Does time of day matter for colonoscopy quality? A review of over 13,000 screening colonoscopies in a colorectal surgery unit. *Am J Surg*. 2022;223(3):500-502. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34916039/>
335. Thoufeeq M, Rembacken B. Meticulous cecal image documentation at colonoscopy is associated with improved polyp detection. *Endosc Int Open*. 2015;3(6):E629-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26716125/>
336. Neilson L, Bevan R, Panter S, Thomas-Gibson S, Rees C. Terminal ileal intubation and biopsy in routine colonoscopy practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(5):567-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582839/>
337. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355:2533-41.

- URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17167136, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa055498>
338. Barclay RL, Vicari JJ, Greenlaw RL. Effect of a time-dependent colonoscopic withdrawal protocol on adenoma detection during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1091-8. URL: [http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(08\)00351-0/pdf](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(08)00351-0/pdf)
 339. Butterly L, Robinson CM, Anderson JC, Weiss JE, Goodrich M, Onega TL, et al. Serrated and adenomatous polyp detection increases with longer withdrawal time: results from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:417-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4082336/pdf/nihms588120.pdf>
 340. Sawhney MS, Cury MS, Neeman N, Ngo LH, Lewis JM, Chuttani R, et al. Effect of institution-wide policy of colonoscopy withdrawal time > or = 7 minutes on polyp detection. *Gastroenterology*. 2008;135:1892-8. URL: http://ac.els-cdn.com/S0016508508015199/1-s2.0-S0016508508015199-main.pdf?_tid=7e93ff40-30fb-11e4-8991-00000aabb0f27&acdnat=1409481924_0ea6777a436426dd1d7f321f4d638153
 341. Lee T, Blanks R, Rees C, Wright K, Nickerson C, Moss S, et al. Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Endoscopy*. 2013;45(1):20-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23254403/>
 342. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW, et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology*. 2005;129:34-41. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16012932, [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)00882-6/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)00882-6/pdf)
 343. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:385-91. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15758908, [http://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(04\)02765-8/abstract](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(04)02765-8/abstract)
 344. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology*. 2006;131:1700-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17087932, [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)02256-6/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)02256-6/pdf)
 345. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 2011;154:22-30. URL: <http://annals.org/aim/article/746683/protection-from-colorectal-cancer-after-colonoscopy-population-based-case-control>
 346. Javeri K, Williams TR, Bonnett JW. An overview of the method, application, and various findings of computed tomographic colonography in patients after incomplete colonoscopy. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2010;39:262-74. URL: [http://www.cpdjournal.com/article/S0363-0188\(09\)00077-2/fulltext](http://www.cpdjournal.com/article/S0363-0188(09)00077-2/fulltext)
 347. Copel L, Sosna J, Kruskal JB, Raptopoulos V, Farrell RJ, Morrin MM. CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy. *Radiology*. 2007;244:471-8
 348. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology*. 2002;223:615-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12034925

349. Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, McGee JB, Bleday R, Kruskal JB. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:303-11. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10733110
350. Hartmann D, Bassler B, Schilling D, Pfeiffer B, Jakobs R, Eickhoff A, et al. Incomplete conventional colonoscopy: magnetic resonance colonography in the evaluation of the proximal colon. *Endoscopy*. 2005;37:816-20. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16116531, <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-2005-870309>
351. Ajaj W, Lauenstein TC, Pelster G, Holtmann G, Ruehm SG, Debatin JF, et al. MR colonography in patients with incomplete conventional colonoscopy. *Radiology*. 2005;234:452-9
352. Spada C, Hassan C, Bellini D, Burling D, Cappello G, Carretero C, et al. Imaging alternatives to colonoscopy: CT colonography and colon capsule European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(12):1127-1141. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105507/>
353. Spada C, Pasha SF, Gross SA, Leighton JA, Schnoll-Sussman F, Correale L, et al. Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1533-1543.e8. URL: http://ac.els-cdn.com/S1542356516301513/1-s2.0-S1542356516301513-main.pdf?_tid=f419c536-05d5-11e7-96d4-00000aacb35f&acdnat=1489180394_feeff55db0b7ab41a5464f1e468c4437
354. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC, Carretero C, Chowers Y, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology*. 2015;148:948-957 e2. URL: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)00110-9/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00110-9/pdf)
355. Burgess N, Hourigan L, Zanati S, Brown G, Singh R, Williams S, et al. Risk Stratification for Covert Invasive Cancer Among Patients Referred for Colonic Endoscopic Mucosal Resection: A Large Multicenter Cohort. *Gastroenterology*. 2017;153(3):732-742.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583826/>
356. D'Amico F, Amato A, Iannone A, Trovato C, Romana C, Angeletti S, et al. Risk of Covert Submucosal Cancer in Patients With Granular Mixed Laterally Spreading Tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1395-1401. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32687977/>
357. Moss A, Bourke M, Williams S, Hourigan L, Brown G, Tam W, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1909-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21392504/>
358. Bogie R, Veldman M, Snijders L, Winkens B, Kaltenbach T, Masclee A, et al. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2018;50(3):263-282. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179230/>
359. Wada Y, Kashida H, Kudo S, Misawa M, Ikehara N, Hamatani S. Diagnostic accuracy of pit pattern and vascular pattern analyses in colorectal lesions. *Dig Endosc*. 2010;22(3):192-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20642608/>
360. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(1):8-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8836710/>

361. Hayashi N, Tanaka S, Hewett D, Kaltenbach T, Sano Y, Ponchon T, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):625-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910062/>
362. Sano Y, Tanaka S, Kudo S, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016;28(5):526-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927367/>
363. Zhang Y, Chen H, Zhou X, Pan W, Zhou X, Pan H. Diagnostic efficacy of the Japan Narrow-band-imaging Expert Team and Pit pattern classifications for colorectal lesions: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(40):6279-6294. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177800/>
364. Saito Y, Sakamoto T, Dekker E, Pioche M, Probst A, Ponchon T, et al. First report from the International Evaluation of Endoscopic classification Japan NBI Expert Team: International multicenter web trial. *Dig Endosc*. 2023; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37702082/>
365. Wei M, Louie C, Chen Y, Pan J, Quan S, Wong R, et al. Randomized Controlled Trial Investigating Cold Snare and Forceps Polypectomy Among Small POLYPs in Rates of Complete Resection: The TINYPOLYP Trial. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(8):1305-1310. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35467557/>
366. Park S, Ko B, Han J, Hong S, Lee M. A prospective randomized comparative study of cold forceps polypectomy by using narrow-band imaging endoscopy versus cold snare polypectomy in patients with diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(3):527-32.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358331/>
367. de Benito Sanz M, Hernández L, Garcia Martinez M, Diez-Redondo P, Joao Matias D, Gonzalez-Santiago J, et al. Efficacy and safety of cold versus hot snare polypectomy for small (5-9mm) colorectal polyps: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2022;54(1):35-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264811/>
368. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, Yokota I, Akamine E, Kato M, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). *Gut*. 2018;67(11):1950-1957. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970290/>
369. Qu J, Jian H, Li L, Zhang Y, Feng B, Li Z, et al. Effectiveness and safety of cold versus hot snare polypectomy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):49-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176072/>
370. Jegadeesan R, Aziz M, Desai M, Sundararajan T, Gorrepati V, Chandrasekar V, et al. Hot snare vs cold snare polypectomy for endoscopic removal of 4-10mm colorectal polyps during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Endosc Int Open*. 2019;7(5):E708-E716. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073538/>
371. Winston K, Maulahela H, Raharjo D, Tjoa K, Jonlean R. A Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Hot Snare Polypectomy and Cold Snare Polypectomy for Removing Small Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(5):e38713. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37292560/>
372. Mangira D, Raftopoulos S, Vogrin S, Hartley I, Mack A, Gazelakis K, et al. Effectiveness and safety of cold snare polypectomy and cold endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps of 10-19mm: a multicenter observational cohort study. *Endoscopy*. 2023;55(7):627-635. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36750222/>

373. von Renteln D, Djinhachian R, Benard F, Barkun A, Bouin M, Bouchard S, et al. Incomplete resection of colorectal polyps of 4-20mm in size when using a cold snare, and its associated factors. *Endoscopy*. 2023;55(10):929-937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36377124/>
374. Moss A, Williams S, Hourigan L, Brown G, Tam W, Singh R, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015;64(1):57-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24986245/>
375. Klein A, Tate D, Jayasekaran V, Hourigan L, Singh R, Brown G, et al. Thermal Ablation of Mucosal Defect Margins Reduces Adenoma Recurrence After Colonic Endoscopic Mucosal Resection. *Gastroenterology*. 2019;156(3):604-613.e3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296436/>
376. Steinbrück I, Ebigbo A, Kuellmer A, Schmidt A, Kouladouros K, Brand M, et al. Cold Versus Hot Snare Endoscopic Resection of Large Nonpedunculated Colorectal Polyps: Randomized Controlled German CHRONICLE Trial. *Gastroenterology*. 2024;167(4):764-777. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38795735/>
377. O'Sullivan T, Cronin O, van Hattem W, Mandarino F, Gauci J, Kerrison C, et al. Cold versus hot snare endoscopic mucosal resection for large (≥ 15 mm) flat non-pedunculated colorectal polyps: a randomised controlled trial. *Gut*. 2024;73(11):1823-1830. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38964854/>
378. Nagl S, Ebigbo A, Goelder S, Roemmele C, Neuhaus L, Weber T, et al. Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Large Sessile or Flat Colorectal Polyps: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1460-1474.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371000/>
379. Wang X WY. Underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for ≥ 10 mm sessile or flat colorectal polyps: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024; URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0299931>
380. Lim X, Nistala K, Ng C, Lin S, Tan D, Ho K, et al. Endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3925-3939. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321855/>
381. Zhao H, Yin J, Ji C, Wang X, Wang N. Endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(12):941-947. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207885/>
382. Russo P, Barbeiro S, Awadie H, Libânio D, Dinis-Ribeiro M, Bourke M. Management of colorectal laterally spreading tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019;7(2):E239-E259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705959/>
383. De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, Matsuda T, Saito Y, Ridola L, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:138-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370173/>
384. Bahin F, Heitman S, Rasouli K, Mahajan H, McLeod D, Lee E, et al. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: a cost-effectiveness analysis. *Gut*. 2018;67(11):1965-1973. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988198/>

385. Kuellmer A, Mueller J, Caca K, Aepli P, Albers D, Schumacher B, et al. Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(6):1180-1189.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653939/>
386. Zwager L, Bastiaansen B, van der Spek B, Heine D, Schreuder R, Perk L, et al. Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry. *Endoscopy*. 2022;54(5):475-485. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34488228/>
387. McCarty T, Bazarbashi A, Thompson C, Aihara H. Hybrid endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with conventional ESD for colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2021;53(10):1048-1058. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32947624/>
388. Inoue T, Nakagawa K, Yamasaki Y, Shichijo S, Kanesaka T, Maekawa A, et al. Underwater endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for 20-30 mm colorectal polyps. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(9):2549-2557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724540/>
389. Probst A, Ebigbo A, Markl B, Schaller T, Anthuber M, Fleischmann C, et al. Endoscopic submucosal dissection for early rectal neoplasia: experience from a European center. *Endoscopy*. 2017;49:222-232. URL: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0042-118449>
390. Shahidi N, Sidhu M, Vosko S, van Hattem W, Bar-Yishay I, Schoeman S, et al. Endoscopic mucosal resection is effective for laterally spreading lesions at the anorectal junction. *Gut*. 2020;69(4):673-680. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31719129/>
391. Probst A, Ebigbo A, Märkl B, Ting S, Schaller T, Anthuber M, et al. Endoscopic submucosal dissection for rectal neoplasia extending to the dentate line: European experience. *Endosc Int Open*. 2018;6(11):E1355-E1362. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410957/>
392. Kouladouros K, Jakobs J, Stathopoulos P, Kähler G, Belle S, Denzer U. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for the treatment of rectal lesions involving the dentate line. *Surg Endosc*. 2024;38(8):4485-4495. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38914887/>
393. McCarty T, Bazarbashi A, Hathorn K, Thompson C, Aihara H. Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus transanal endoscopic microsurgery (TEM) for treatment of rectal tumors: a comparative systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2020;34(4):1688-1695. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292744/>
394. Kruger A, Hussan H, Stanich P, Gray D, Porter K, Hinton A, et al. Postoperative Hospital Outcomes of Elective Surgery for Nonmalignant Colorectal Polyps: Does the Burden Justify the Indication?. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(9):1938-1945. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34255758/>
395. Saade R, Tsang T, Kmeid M, Miller D, Fu Z, Litynski J, et al. Overutilization of surgical resection for benign colorectal polyps: analysis from a tertiary care center. *Endosc Int Open*. 2021;9(5):E706-E712. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937512/>
396. Buchner A, Guarner-Argente C, Ginsberg G. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(2):255-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22657404/>
397. Nian J, Tao L, Zhou W. Prior endoscopic resection does not affect the outcome of secondary surgery for T1 colorectal cancer, a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(2):273-281. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716475/>

398. Nagtegaal I, Odze R, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433515/>
399. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*. 2013;62(3):367-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23339363/>
400. Bläker H, Alwers E, Arnold A, Herpel E, Tagscherer K, Roth W, et al. The Association Between Mutations in BRAF and Colorectal Cancer-Specific Survival Depends on Microsatellite Status and Tumor Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):455-462.e6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660527/>
401. Phipps A, Limburg P, Baron J, Burnett-Hartman A, Weisenberger D, Laird P, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*. 2015;148(1):77-87.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25280443/>
402. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*. 2017;66(1):97-106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475632/>
403. Gao Q, Tsoi K, Hirai H, Wong M, Chan F, Wu J, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):501-9; quiz 510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25756237/>
404. Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis*. 2010;12:44-7
405. Chen Y, Jing W, Chen M, Wang Z, Wu J, Yang J, et al. Long-term outcomes of local resection versus surgical resection for high-risk T1 colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(6):1016-1030.e14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36863572/>
406. Oka S, Tanaka S, Nakadoi K, Kanao H, Chayama K. Risk analysis of submucosal invasive rectal carcinomas for lymph node metastasis to expand indication criteria for endoscopic resection. *Dig Endosc*. 2013;25 Suppl 2:21-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617644/>
407. Yamaoka Y, Shiomi A, Kagawa H, Hino H, Manabe S, Chen K, et al. Lymph node metastasis in T1 colorectal cancer with the only high-risk histology of submucosal invasion depth ≥ 1000 μm . *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(11):2387-2395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36283994/>
408. Zwager L, Bastiaansen B, Montazeri N, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, et al. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;163(1):174-189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35436498/>
409. Corre F, Albouys J, Tran V, Lepilliez V, Ratone J, Coron E, et al. Impact of surgery after endoscopically resected high-risk T1 colorectal cancer: results of an emulated target trial. *Gastrointest Endosc*. 2024;99(3):408-416.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37793506/>
410. Lopez A, Bouvier A, Jooste V, Cottet V, Romain G, Faivre J, et al. Outcomes following polypectomy for malignant colorectal polyps are similar to those following surgery in the general population. *Gut*. 2019;68(1):111-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074726/>
411. Fields A, Lu P, Hu F, Hirji S, Irani J, Bleday R, et al. Lymph Node Positivity in T1/T2 Rectal Cancer: a Word of Caution in an Era of Increased Incidence and Changing Biology for Rectal

- Cancer. J Gastrointest Surg. 2021;25(4):1029-1035. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246393/>
412. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. Mod Pathol. 2015;28(6):872-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25720321/>
413. Ouchi A, Komori K, Masahiro T, Toriyama K, Kajiwarra Y, Oka S, et al. How Does Omitting Additional Surgery After Local Excision Affect the Prognostic Outcome of Patients With high-risk T1 Colorectal Cancer?. Ann Surg. 2024;279(2):290-296. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37669045/>
414. Suh J, Han K, Kim B, Hong C, Sohn D, Chang H, et al. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Endoscopy. 2012;44(6):590-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22638780/>
415. Zaffalon D, Daca-Alvarez M, Saez de Gordo K, Pellisé M. Dilemmas in the Clinical Management of pT1 Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2023;15(13): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37444621/>
416. Smits L, Vink-Börger E, van Lijnschoten G, Focke-Snieders I, van der Post R, Tuynman J, et al. Diagnostic variability in the histopathological assessment of advanced colorectal adenomas and early colorectal cancer in a screening population. Histopathology. 2022;80(5):790-798. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34813117/>
417. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2013;27(8):2692-703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392988/>
418. Shivji S, Cyr D, Pun C, Duan K, Sari A, Tomin R, et al. A Novel Combined Tumor Budding-Poorly Differentiated Clusters Grading System Predicts Recurrence and Survival in Stage I-III Colorectal Cancer. Am J Surg Pathol. 2022;46(10):1340-1351. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613045/>
419. Baretton G, Tannapfel A, Schmitt W. [Standardized and structured histopathological evaluation of colorectal polyps: a practical checklist against the background of the new WHO classification]. Pathologe. 2011;32(4):289-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678043/>
420. Van Damme J. Vascular anatomy in abdominal surgery. 1990
421. Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. Br J Surg. 2006;93:609-15
422. Chin CC, Wang JY, Changchien CR, Huang WS, Tang R. Carcinoma obstruction of the proximal colon cancer and long-term prognosis--obstruction is a predictor of worse outcome in TNM stage II tumor. Int J Colorectal Dis. 2010;25:817-22
423. Oka S, Tanaka S, Kajiwarra Y, Saito S, Fukunaga Y, Takamatsu M, et al. Treatment Decision for Locally Resected T1 Colorectal Carcinoma-Verification of the Japanese Guideline Criteria for Additional Surgery Based on Long-Term Clinical Outcomes. Am J Gastroenterol. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38345215/>
424. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, Martin J, Shah U, Perera S, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Oncol. 2017;18(6):823-834. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457708/>

425. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut*. 2012;61:1180-6. URL: <http://gut.bmj.com/content/61/8/1180.long>
426. Lee J, Jensen C, Levin T, Doubeni C, Zauber A, Chubak J, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Death After Adenoma Removal in a Large, Community-based Population. *Gastroenterology*. 2020;158(4):884-894.e5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31589872/>
427. Wieszczy P, Kaminski M, Franczyk R, Loberg M, Kobiela J, Rupinska M, et al. Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Removal of Adenomas During Screening Colonoscopies. *Gastroenterology*. 2020;158(4):875-883.e5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563625/>
428. Park S, Jeon S, Kim H, Jung Y, Kwak M, Kim S, et al. Risk of Metachronous Colorectal Advanced Neoplasia and Cancer in Patients With 3-4 Nonadvanced Adenomas at Index Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):588-602. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35169108/>
429. Zhang Y, Wang X, Zhang W, Zhou X, Ren M, Chen H, et al. Incidence of colorectal cancer at different screening intervals after index colonoscopy and post-polypectomy: a meta-analysis of 811,181 participants. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(11-12):1101-1114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36408602/>
430. Cross A, Robbins E, Pack K, Stenson I, Rutter M, Veitch A, et al. Post-polypectomy surveillance interval and advanced neoplasia detection rates: a multicenter, retrospective cohort study. *Endoscopy*. 2022;54(10):948-958. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405762/>
431. Gupta S, Lieberman D, Anderson J, Burke C, Dominitz J, Kaltenbach T, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(3):463-485.e5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044106/>
432. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau J, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(8):687-700. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572858/>
433. Zessner-Spitzenberg J, Jiricka L, Waldmann E, Rockenbauer L, Cook J, Hinterberger A, et al. Polyp characteristics at screening colonoscopy and post-colonoscopy colorectal cancer mortality: a retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(6):1109-1118.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36649747/>
434. Johnstone M, Stoops R, Lynch G, Hay J, Jawny J, Sloan W, et al. Risk stratification for the detection of metachronous polyps after bowel screening polypectomy: clinical outcomes from the Integrated Technologies for Improved Polyp Surveillance (INCISE) study cohort. *BJS Open*. 2023;7(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37158435/>
435. He X, Hang D, Wu K, Naylor J, Drew D, Giovannucci E, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2020;158(4):852-861.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302144/>
436. Rouphael C, El Halabi J, Bena J, McMichael J, Burke C. Impact of Clinical and Endoscopic Features on the Development of Metachronous Colorectal Advanced Serrated Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37544421/>
437. Anderson J, Butterly L, Robinson C, Weiss J, Amos C, Srivastava A. Risk of Metachronous High-Risk Adenomas and Large Serrated Polyps in Individuals With Serrated Polyps on Index

- Colonoscopy: Data From the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastroenterology*. 2018;154(1):117-127.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927878/>
438. Dang H, Dekkers N, le Cessie S, van Hooft J, van Leerdam M, Oldenburg P, et al. Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):e298-e314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33271339/>
439. Agarwal A, Garimall S, Scott F, Ahmad N, Kochman M, Ginsberg G, et al. En bloc endoscopic mucosal resection is equally effective for sessile serrated polyps and conventional adenomas. *Surg Endosc*. 2018;32(4):1871-1878. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940106/>
440. Arimoto J, Higurashi T, Chiba H, Misawa N, Yoshihara T, Kato T, et al. Investigation of the Local Recurrence Rate after Colorectal Endoscopic Mucosal Resection: Is Incomplete Polyp Resection Really a Clinically Important Problem? Analysis of the Rationale for the "Resect and Discard" Strategy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:7243515. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729100/>
441. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg*. 1998;227:800-11
442. Leong AF. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1237-40
443. Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg*. 1992;16:848-57
444. Enker WE. Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med*. 1997;29:127-33
445. Lazorthes F, Voigt JJ, Roques J, Chiotasso P, Chevreau P. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170:45-8
446. Troelsen F, Sørensen H, Pedersen L, Brix L, Grode L, Dekker E, et al. Root-cause Analysis of 762 Danish Post-colonoscopy Colorectal Cancer Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(12):3160-3169.e5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031719/>
447. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015;64:57-65. URL: <http://gut.bmj.com/content/64/1/57.long>
448. Hassan C, Repici A, Sharma P, Correale L, Zullo A, Bretthauer M, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2016;65(5):806-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681402/>
449. Abu Arisha M, Scapa E, Wishahi E, Korytny A, Gorelik Y, Mazzawi F, et al. Impact of margin ablation after EMR of large nonpedunculated colonic polyps in routine clinical practice. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(3):559-567. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36328207/>
450. Motchum L, Levenick J, Djinbachian R, Moyer M, Bouchard S, Taghiakbari M, et al. EMR combined with hybrid argon plasma coagulation to prevent recurrence of large nonpedunculated colorectal polyps (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2022;96(5):840-848.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724695/>
451. Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(3):904-914.e12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437747/>

452. Park HW, Han S, Lee JY, Chang HS, Choe J, Choi Y, et al. Probability of high-risk colorectal neoplasm recurrence based on the results of two previous colonoscopies. *Dig Dis Sci*. 2015;60:226-33
453. Okagawa Y, Sumiyoshi T, Tomita Y, Uozumi T, Iida R, Sakano H, et al. Association of second surveillance colonoscopy findings with index and first surveillance colonoscopy results. *J Dig Dis*. 2020;21(5):272-278. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338818/>
454. Crockett S, Barry E, Mott L, Ahnen D, Robertson D, Anderson J, et al. Calcium and vitamin D supplementation and increased risk of serrated polyps: results from a randomised clinical trial. *Gut*. 2019;68(3):475-486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496722/>
455. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:325-44. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1912440, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.1991.tb00867.x/abstract>
456. Soreide O, Norstein J, Fielding L, Silen W. International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. *Rectal cancer surgery. Optimisation - standardization - documentation*. 1997;405-45
457. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 2016
458. NIH consensus conference Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama*. 1990;264:1444-50. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2202842, <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=383259>
459. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:583-96. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11309435, <http://jnci.oxfordjournals.org/content/93/8/583.full.pdf>
460. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer*. 1984;53:1354-62. URL: [1354::AID-CNCR2820530623>3.0.CO;2-I/as-set/2820530623 ftp.pdf?v=1&t=ik581dpu&s=0065343d161161c51387053d673106b8ee47c2d1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13540000/)
461. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins?. *Br J Cancer*. 2006;94:351-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465171>
462. Segelman J, Singnomklao T, Hellborg H, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11:768-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662241>
463. MacDermid E, Hooton G, MacDonald M, McKay G, Grose D, Mohammed N, et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Dis*. 2009;11:291-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477019>
464. Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S, et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand*. 1990;156:163-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2330795

465. Faivre J. [Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer]. J Chir (Paris). 1997;134:283-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9772990
466. Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. Dis Colon Rectum. 2000;43:1093-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10950007
467. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2010;31:19-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027569>
468. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv22-iv40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881920/>
469. Korngold E, Moreno C, Kim D, Fowler K, Cash B, Chang K, et al. ACR Appropriateness Criteria® Staging of Colorectal Cancer: 2021 Update. J Am Coll Radiol. 2022;19(5S):S208-S222. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550803/>
470. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. 2010;257:674-84. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829538>
471. Mao Y, Chen B, Wang H, Zhang Y, Yi X, Liao W, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):1969. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029809/>
472. Choi S, Kim S, Park S, Kim K, Lee J, Lee S, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2018;47(5):1237-1250. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28901685/>
473. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36307056/>
474. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). Ultraschall Med. 2008;29(5):499-505. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19241506/>
475. Bernatik T, Schuler A, Kunze G, Mauch M, Dietrich C, Dirks K, et al. Benefit of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Follow-Up Care of Patients with Colon Cancer: A Prospective Multicenter Study. Ultraschall Med. 2015;36(6):590-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26544634/>
476. Sawatzki M, Güller U, Güsewell S, Husarik D, Semela D, Brand S. Contrast-enhanced ultrasound can guide the therapeutic strategy by improving the detection of colorectal liver metastases. J Hepatol. 2021;74(2):419-427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065168/>
477. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, Tekkis PP, Darzi A, A'Hern R, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. Clin Radiol. 2010;65:708-19. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696298>

478. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003432
479. Guillaou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1718-26
480. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillaou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97:1638-45
481. Kwak JM, Kim SH, Kim J, Son DN, Baek SJ, Cho JS. Robotic vs laparoscopic resection of rectal cancer: short-term outcomes of a case-control study. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:151-6
482. Pigazzi A, Luca F, Patriti A, Valvo M, Ceccarelli G, Casciola L, et al. Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1614-20
483. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359-74
484. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, 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;21:3737-43
485. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2426-32
486. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2152-65
487. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg*. 2002;89:1096-102
488. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg*. 2010;34:797-807
489. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27:3379-84
490. Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum*. 1989;32:593-9
491. Hermanek P, Hohenberger W. The importance of volume in colorectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 1996;22:213-5
492. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important?. *Dig Dis*. 1999;17:67-79
493. Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2896-900

494. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology*. 1998;206:755-60. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9494497
495. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:859-67. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195075>
496. Engel R, Kudura K, Antwi K, Denhaerynck K, Steinemann D, Wullschlegler S, et al. Diagnostic accuracy and treatment benefit of PET/CT in staging of colorectal cancer compared to conventional imaging. *Surg Oncol*. 2024;57:102151. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39418774/>
497. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, et al. Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11:464-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637927>
498. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55:1007-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361308>
499. Kam MH, Wong DC, Siu S, Stevenson AR, Lai J, Phillips GE. Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97:266-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035542>
500. Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, Stergar H, Kuehl H, Schmidt J, et al. Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *JAMA*. 2006;296:2590-600. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148724>
501. Kinner S, Antoch G, Bockisch A, Veit-Haibach P. Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging. *Abdom Imaging*. 2007;32:606-12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387540>
502. Ono K, Ochiai R, Yoshida T, Kitagawa M, Omagari J, Kobayashi H, et al. Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph node metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29:336-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19161185>
503. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1627-34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530248>
504. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:397-404. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16485158>
505. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, Visokai V, Trubac M, Schneiderova M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med*. 2003;44:1784-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14602860>

506. Nagata K, Ota Y, Okawa T, Endo S, Kudo SE. PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:882-90. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330647>
507. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Ryu MH, Chang HM, Kim JH, et al. Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:941-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843635>
508. Paskeviciute B, Bolling T, Brinkmann M, Rudykina G, Ernst I, Stegger L, et al. Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol*. 2009;185:260-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370430>
509. Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, Loi G, Cannillo B, La Mattina P, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:1423-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931795>
510. Davey K, Heriot AG, Mackay J, Drummond E, Hogg A, Ngan S, et al. The impact of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:997-1003. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461399>
511. Kido H, Kato S, Funahashi K, Shibuya K, Sasaki Y, Urita Y, et al. The metabolic parameters based on volume in PET/CT are associated with clinicopathological N stage of colorectal cancer and can predict prognosis. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487264/>
512. Mona C, Benz M, Hikmat F, Grogan T, Lueckerath K, Razmaria A, et al. Correlation of. *J Nucl Med*. 2022;63(7):1021-1026. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34740953/>
513. Zhang X, Lin Z, Feng Y, Lin Z, Tao K, Zhang T, et al. Predicting Pathologic Complete Response in Locally Advanced Rectal Cancer with [18F]FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2024;65(10):1548-1556. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39353648/>
514. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000;88:1739-57
515. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1016-25
516. IQWiG. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung). 2011
517. Moulton C, Gu C, Law C, Tandan V, Hart R, Quan D, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1863-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24825641/>
518. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg*. 2011;253:666-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475005>
519. Glazer ES, Beaty K, Abdalla EK, Vauthey JN, Curley SA. Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg*. 2010;145:340-5; discussion 345. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404283>

520. Spatz J, Holl G, Sciuk J, Anthuber M, Arnholdt HM, Markl B. Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastasis--a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:165-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960208>
521. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med.* 2009;50:1036-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525451>
522. Adie S, Yip C, Chu F, Morris DL. Resection of liver metastases from colorectal cancer: does preoperative chemotherapy affect the accuracy of PET in preoperative planning?. *ANZ J Surg.* 2009;79:358-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19566517>
523. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:472-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436132>
524. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma.* 2008;55:138-42. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18237252>
525. Lewis MR, Euscher ED, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Metastatic colorectal adenocarcinoma involving the ovary with elevated serum CA125: a potential diagnostic pitfall. *Gynecol Oncol.* 2007;105:395-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335881>
526. Chen CC, Yang SH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, et al. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer?. *J Surg Res.* 2005;124:169-74
527. Björkman K, Mustonen H, Kaprio T, Kekki H, Pettersson K, Haglund C, et al. CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9 or CA242. *Tumour Biol.* 2021;43(1):57-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33935125/>
528. You W, Sheng N, Yan L, Chen H, Gong J, He Z, et al. The difference in prognosis of stage II and III colorectal cancer based on preoperative serum tumor markers. *J Cancer.* 2019;10(16):3757-3766. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333793/>
529. Li C, Zhao K, Zhang D, Pang X, Pu H, Lei M, et al. Prediction models of colorectal cancer prognosis incorporating perioperative longitudinal serum tumor markers: a retrospective longitudinal cohort study. *BMC Med.* 2023;21(1):63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36803500/>
530. Li Z, Zhu H, Pang X, Mao Y, Yi X, Li C, et al. Preoperative serum CA19-9 should be routinely measured in the colorectal patients with preoperative normal serum CEA: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):962. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36076189/>
531. Beom S, Shin S, Kim C, Kim J, Hur H, Min B, et al. Clinical Significance of Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Within the Normal Range in Colorectal Cancer Patients Undergoing Curative Resection. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(8):2774-2783. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180063/>
532. Ren G, Li R, Zheng G, Du K, Dan H, Wu H, et al. Prognostic value of normal levels of preoperative tumor markers in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2023;13(1):22830. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38129505/>

533. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, Saito G. Comparisons of Rigid Proctoscopy, Flexible Colonoscopy, and Digital Rectal Examination for Determining the Localization of Rectal Cancers. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(2):202-206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337775/>
534. Jacobs L, Meek D, van Heukelom J, Bollen T, Siersema P, Smits A, et al. Comparison of MRI and colonoscopy in determining tumor height in rectal cancer. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(1):131-137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435323/>
535. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*. 2001;16:298-304. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686527>
536. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?. *J Clin Oncol*. 2008;26:303-12
537. Chen S, Li N, Tang Y, Shi J, Zhao Y, Ma H, et al. The prognostic value of MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) for rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31(12):8827-8837. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993333/>
538. Tan J, Carten R, Babiker A, Abulafi M, Lord A, Brown G. Prognostic Importance of MRI-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: A Literature Review and Systematic Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(2):385-394. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34119593/>
539. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004;232:773-83. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273331>
540. Ahmetoglu A, Cansu A, Baki D, Kul S, Cobanoglu U, Alhan E, et al. MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor. *Abdom Imaging*. 2011;36:31-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949791>
541. Kim CK, Kim SH, Chun HK, Lee WY, Yun SH, Song SY, et al. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2006;16:972-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416276>
542. Kim YW, Kim NK, Min BS, Kim H, Pyo J, Kim MJ, et al. A prospective comparison study for predicting circumferential resection margin between preoperative MRI and whole mount sections in mid-rectal cancer: significance of different scan planes. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:648-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574368>
543. Kim YW, Cha SW, Pyo J, Kim NK, Min BS, Kim MJ, et al. Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study. *World J Surg*. 2009;33:1952-60. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603224>
544. Matsuoka H, Nakamura A, Sugiyama M, Hachiya J, Atomi Y, Masaki T. MRI diagnosis of mesorectal lymph node metastasis in patients with rectal carcinoma what is the optimal criterion?. *Anticancer Res*. 2004;24:4097-101. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15736458>
545. Wolberink SV, Beets-Tan RG, de Haas-Kock DF, van de Jagt EJ, Span MM, Wiggers T. Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: a multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:928-34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502858>

546. Purkayastha S, Athanasiou T, Tekkis PP, Constantinides V, Teare J, Darzi AW. Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison. *Colorectal Dis.* 2007;9:100-11. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17223933, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1318.2006.01126.x/abstract>
547. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1255-65. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219506>
548. Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Bianchi P, Roncalli M, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:1148-53; discussion 1153-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269386>
549. Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1990;33:610-4. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2361432
550. Goligher J. Incidence and pathology of carcinoma of the colon and rectum. *Surgery of the anus, rectum and colon.* 1984;S. 445
551. Toyota S, Ohta H, Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:705-11. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607029>
552. Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis.* 2010;12:44-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19438890>
553. Lan YT, Lin JK, Jiang JK, Chang SC, Liang WY, Yang SH. Significance of lymph node retrieval from the terminal ileum for patients with cecal and ascending colonic cancers. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:146-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734151>
554. Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2006;93:609-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607682>
555. Chin CC, Wang JY, Changchien CR, Huang WS, Tang R. Carcinoma obstruction of the proximal colon cancer and long-term prognosis--obstruction is a predictor of worse outcome in TNM stage II tumor. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:817-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20135321>
556. Struys M, Ceelen W. Incidence of lymph node recurrence after primary surgery for non-metastatic colon cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2022;48(8):1679-1684. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513966/>
557. Brown K, Ng K, Solomon M, Chapuis P, Koh C, Ahmadi N, et al. Complete mesocolic excision for colon cancer: current status and controversies. *ANZ J Surg.* 2024;94(3):309-319. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37850417/>
558. Anania G, Davies R, Bagolini F, Vettoretto N, Randolph J, Cirocchi R, et al. Right hemicolectomy with complete mesocolic excision is safe, leads to an increased lymph node yield and to increased survival: results of a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2021;25(10):1099-1113. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120270/>

559. Díaz-Vico T, Fernández-Hevia M, Suárez-Sánchez A, García-Gutiérrez C, Mihic-Góngora L, Fernández-Martínez D, et al. Complete Mesocolic Excision and D3 Lymphadenectomy versus Conventional Colectomy for Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8823-8837. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34089109/>
560. Seow-En I, Chen W. Complete mesocolic excision with central venous ligation/D3 lymphadenectomy for colon cancer - A comprehensive review of the evidence. *Surg Oncol*. 2022;42:101755. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405620/>
561. Sica G, Vinci D, Siragusa L, Sensi B, Guida A, Bellato V, et al. Definition and reporting of lymphadenectomy and complete mesocolic excision for radical right colectomy: a systematic review. *Surg Endosc*. 2023;37(2):846-861. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36097099/>
562. Karachun A, Panaiotti L, Chernikovskiy I, Achkasov S, Gevorkyan Y, Savanovich N, et al. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). *Br J Surg*. 2020;107(5):499-508. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31872869/>
563. Xu L, Su X, He Z, Zhang C, Lu J, Zhang G, et al. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):391-401. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33587893/>
564. (NICE) NfCE. Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver. 2011
565. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011;81:25-34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22066097>
566. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial?. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:144-57. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906898>
567. Abdalla M, Collings A, Dirks R, Onkendi E, Nelson D, Ozair A, et al. Surgical approach to microwave and radiofrequency liver ablation for hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases less than 5 cm: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2023;37(5):3340-3353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36542137/>
568. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:325-44
569. Soreide O, Norstein J, Fielding L, Silen W. International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. *Rectal cancer surgery. Optimisation - standardization - documentation*. 1997;405-45
570. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?. *Br J Surg*. 1982;69:613-6
571. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg*. 1999;86:1164-70. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10504371, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2168.1999.01216.x/abstract>
572. Hermanek Pj. Multiviszerales Resektion beim kolorektalen Karzinom Erfahrungen der SGKRK-Studie. *Langenbecks Arch Surg*. 1992;Kongressband:95-100

573. Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1996;182:495-502. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8646349
574. Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg*. 1997;21:715-20. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9276702
575. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psychooncological interventions on emotional distress and quality of life in adult cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Nat J Cancer*. in press
576. Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology*. 2001;10:490-502
577. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD006953
578. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:214-30
579. Sluckin T, Couwenberg A, Lambregts D, Hazen S, Horsthuis K, Meijnen P, et al. Lateral Lymph Nodes in Rectal Cancer: Do we all Think the Same? A Review of Multidisciplinary Obstacles and Treatment Recommendations. *Clin Colorectal Cancer*. 2022;21(2):80-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35339391/>
580. Herschbach P, Weis J. Screeningverfahren in der Psychoonkologie. 2008
581. Osborn RL, Demoncada AC, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36:13-34
582. Rehse B, Pukrop R. Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Educ Couns*. 2003;50:179-86
583. Uitterhoeve RJ, Vernooy M, Litjens M, Potting K, Bensing J, De Mulder P, et al. Psychosocial interventions for patients with advanced cancer - a systematic review of the literature. *Br J Cancer*. 2004;91:1050-62
584. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94:372-90
585. 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;20:3992-8
586. Abcarian H, Pearl RK. Simple technique for high ligation of the inferior mesenteric artery and vein. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:1138. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1959468
587. Buunen M, Lange MM, Ditzel M, Kleinrensink GJ, van de Velde CJ, Lange JF. Level of arterial ligation in total mesorectal excision (TME): an anatomical study. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:1317-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609537>

588. Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 1984;200:729-33. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6508403, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1250590/pdf/ansurg00118-0057.pdf>
589. Surtees P, Ritchie JK, Phillips RK. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg.* 1990;77:618-21. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2383724, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.1800770607/abstract>
590. Slanetz CA, Grimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1205-18; discussion 1218-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9336116
591. Lange MM, Buunen M, van de Velde CJ, Lange JF. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie A review. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1139-45
592. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg.* 1998;227:800-11. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9637543, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1191380/pdf/ansurg00016-0034.pdf>
593. Leong AF. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1237-40. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11005489
594. Weis J, Schumacher A, Blettner G, Determann M, Reinert E, Rüffer J, et al. Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin. *Onkologe.* 2007;13:185-194
595. S. Lonardi MS. benefit of fluorouracil and folinic acid adjuvant in colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 13564. 2006
596. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1091-7
597. Liu H, Xiong M, Zeng Y, Shi Y, Pei Z, Liao C. Comparison of complications and bowel function among different reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36899350/>
598. Mathew A, Ramachandra D, Goyal A, Nariampalli Karthyarth M, Joseph P, Raj Rakesh N, et al. Reconstructive techniques following low anterior resection for carcinoma of the rectum: meta-analysis. *Br J Surg.* 2023;110(3):313-323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36630589/>
599. Zaman S, Mohamedahmed A, Ayeni A, Peterknecht E, Mawji S, Albendary M, et al. Comparison of the colonic J-pouch versus straight (end-to-end) anastomosis following low anterior resection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(4):919-938. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35306586/>
600. Hüttner F, Tenckhoff S, Jensen K, Uhlmann L, Kulu Y, Büchler M, et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2015;102(7):735-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833333/>

601. Hohenberger W, Lahmer G, Fietkau R, Croner RS, Merkel S, Gohl J, et al. [Neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer]. *Chirurg*. 2009;80:294-302. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350306>
602. Artioukh DY. Controversial aspects of rectal cancer surgery following preoperative chemoradiation. *Colorectal Dis*. 2010;12 Suppl 2:25-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618364>
603. Maas M, Beets-Tan R, Lambregts D, Lammering G, Nelemans P, Engelen S, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22067400/>
604. Smith J, Chow O, Gollub M, Nash G, Temple L, Weiser M, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer*. 2015;15:767. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497495/>
605. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, Beets G, Perez R, Garcia-Aguilar J, et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(12):805-816. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349247/>
606. Custers P, Beets G, Bach S, Blomqvist L, Figueiredo N, Gollub M, et al. An International Expert-Based Consensus on the Definition of a Clinical Near-Complete Response After Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2024;67(6):782-795. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38701503/>
607. Thompson H, Omer D, Lin S, Kim J, Yuval J, Verheij F, et al. Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients With Rectal Cancer Treated With Total Neoadjuvant Therapy: A Secondary Analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2350903. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38194231/>
608. Zhang Y, Wang D, Zhu L, Wang B, Ma X, Shi B, et al. Standard versus extralevator abdominoperineal excision and oncologic outcomes for patients with distal rectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(52):e9150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384902/>
609. Yu H, Peng H, He X, Zhao R. Comparison of short- and long-term outcomes after extralevator abdominoperineal excision and standard abdominoperineal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(2):183-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24271080/>
610. Bianco F, Romano G, Tsarkov P, Stanojevic G, Shroyer K, Giuratrabocchetta S, et al. Extralevator with vs nonextralevator abdominoperineal excision for rectal cancer: the RELAPe randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2017;19(2):148-157. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27369739/>
611. Seshadri R, West N, Sundersingh S. A pilot randomized study comparing extralevator with conventional abdominoperineal excision for low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Colorectal Dis*. 2017;19(7):O253-O262. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28503808/>
612. Han J, Wang Z, Wei G, Gao Z, Yang Y, Zhao B. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg*. 2012;204(3):274-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920402/>

613. Riva C, Kelly M, Vitellaro M, Rottoli M, Aiolfi A, Ferrari D, et al. A comparison of surgical techniques for perineal wound closure following perineal excision: a systematic review and network meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2023;27(12):1351-1366. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37843643/>
614. Nisar PJ, Scott HJ. Myocutaneous flap reconstruction of the pelvis after abdominoperineal excision. *Colorectal Dis*. 2009;11:806-16. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19055518>
615. Emile S, Khan S, Garoufalia Z, Silva-Alvarenga E, Gefen R, Horesh N, et al. When Is a Diverting Stoma Indicated after Low Anterior Resection? A Meta-analysis of Randomized Trials and Meta-Regression of the Risk Factors of Leakage and Complications in Non-Diverted Patients. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(11):2368-2379. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35915378/>
616. Lindgren R, Hallbook O, Rutegard J, Sjodahl R, Matthiessen P. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:41-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160312>
617. Ambe P, Kugler C, Breuing J, Grohmann E, Friedel J, Hess S, et al. The effect of preoperative stoma site marking on risk of stoma-related complications in patients with intestinal ostomy - A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2022;24(8):904-917. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35297146/>
618. Zwiep T, Helewa R, Robertson R, Moloo H, Hill R, Chaplain V, et al. Preoperative stoma site marking for fecal diversions (ileostomy and colostomy): position statement of the Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons and Nurses Specialized in Wound, Ostomy and Continence Canada. *Can J Surg*. 2022;65(3):E359-E363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613718/>
619. Fachgesellschaft Stoma KuW(. Die präoperative Stomamarkierung – ein „alter Hut“. 2023;91
620. Bass EM, Del Pino A, Tan A, Pearl RK, Orsay CP, Abcarian H. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome?. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:440-2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106693>
621. Millan M, Tegido M, Biondo S, Garcia-Granero E. Preoperative stoma siting and education by stomatherapists of colorectal cancer patients: a descriptive study in twelve Spanish colorectal surgical units. *Colorectal Dis*. 2010;12:e88-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19799617>
622. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive, community-based vs traditional stoma education: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:504-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15768181>
623. Willett C, Compton C, Shellito P, Efird J. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer*. 1994;73(11):2716-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8194011/>
624. Benson A, Venook A, Al-Hawary M, Azad N, Chen Y, Ciombor K, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(10):1139-1167. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36240850/>
625. Ebbelhøj A, Jørgensen L, Krarup P, Smith H. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. *Br J Surg*. 2021;108(7):769-776. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244752/>

626. Dykstra M, Gimon T, Ronksley P, Buie W, MacLean A. Classic and Novel Histopathologic Risk Factors for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(9):1139-1150. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/34397562/>
627. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*. 2007;245:726-33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/17457165>
628. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Koeckerling F, Gastinger I, et al. Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg*. 2007;142:649-55; discussion 656. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638803>
629. Diep CB, Thorstensen L, Meling GI, Skovlund E, Rognum TO, Lothe RA. Genetic tumor markers with prognostic impact in Dukes' stages B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:820-9
630. Carethers JM, Hawn MT, Greenson JK, Hitchcock CL, Boland CR. Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1998;114:1188-95
631. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2359-67
632. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology*. 2006;131:729-37
633. Araujo SE, Bernardo WM, Habr-Gama A, Kiss DR, Cecconello I. DNA ploidy status and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis of published data. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1800-10
634. Hartwig M, Slumstrup L, Fiehn A, Gögenur I. The risk of lymph node metastasis in patients with T2 colon cancer. *Colorectal Dis*. 2023;25(5):853-860. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/36653970/>
635. Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96:280-90. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224520>
636. Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J, Nivatvongs S. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise?. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:429-37. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15747069>
637. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:247-57
638. 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;1:104-9
639. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-51

640. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, 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;25:2198-204
641. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, 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;25:102-9
642. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl J, Antes G, Meffert C, Xander C, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:j2925. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676557/>
643. Luo W, Wu M, Chen Y. Laparoscopic versus open surgery for elderly patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of matched studies. *ANZ J Surg*. 2022;92(9):2003-2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35969025/>
644. Kong M, Chen H, Shan K, Sheng H, Li L. Comparison of Survival Among Adults With Rectal Cancer Who Have Undergone Laparoscopic vs Open Surgery: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2210861. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35532937/>
645. Flynn J, Larach J, Kong J, Waters P, McCormick J, Warriar S, et al. Patient-Related Functional Outcomes After Robotic-Assisted Rectal Surgery Compared With a Laparoscopic Approach: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(10):1191-1204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35853177/>
646. Martins R, Fatimi A, Mahmud O, Jahangir A, Mahar M, Aamir S, et al. Multidimensional Quality of Life After Robotic Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg*. 2023;47(5):1310-1319. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788148/>
647. Flynn J, Larach J, Kong J, Rahme J, Waters P, Warriar S, et al. Operative and oncological outcomes after robotic rectal resection compared with laparoscopy: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2023;93(3):510-521. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36214098/>
648. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2152-65. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434455>
649. Cotte E, Passot G, Mohamed F, Vaudoyer D, Gilly F, Glehen O. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice. *Cancer J*. 2009;15(3):243-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19556911/>
650. Elias D, Lefevre J, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):681-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19103728/>
651. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, 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;21:3737-43. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551293>
652. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg*. 2002;89:1096-102. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12190673, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2168.2002.02148.x/abstract>
653. Gumiero J, Oliveira B, Neto P, Pandini R, Gerbasi L, Figueiredo M, et al. Timing of resection of synchronous colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2022;126(1):175-188. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35689576/>
654. Wang S, Song L, Tang J, Sun W, Li Z. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):297. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36529740/>
655. Liu J, Xia Y, Pan X, Yan Z, Zhang L, Yang Z, et al. Simultaneous versus staged major hepatectomy (≥ 3 liver segments) for outcomes of synchronous colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(8):e1617. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35753719/>
656. Andre T. EQ. Updated results at 6 year of the GERCOR C961 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFufol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005;23
657. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, 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;21:2896-903
658. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg*. 2010;34:797-807. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054541>
659. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27:3379-84. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>
660. Xu H, Xia Z, Jia X, Chen K, Li D, Dai Y, et al. Primary Tumor Resection Is Associated with Improved Survival in Stage IV Colorectal Cancer: An Instrumental Variable Analysis. *Sci Rep*. 2015;5:16516. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563729/>
661. Faron M, Pignon J, Malka D, Bourredjem A, Douillard J, Adenis A, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(2):166-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465185/>
662. Yi C, Li J, Tang F, Ning Z, Tian H, Xiao L, et al. Is Primary Tumor Excision and Specific Metastases Sites Resection Associated With Improved Survival in Stage IV Colorectal Cancer? Results From SEER Database Analysis. *Am Surg*. 2020;86(5):499-507. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684032/>
663. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, Hamaguchi T, Shida D, Komori K, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1098-1107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560877/>
664. Koopman M, van der Kruijsen DEW, Elias SG, van de Ven PM, Mol L, Punt CJA, et al. Upfront palliative resection of primary tumor versus no resection in patients with synchronous

- metastatic colorectal cancer: The randomized phase 3 CAIRO4 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41:3517. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3517
665. Rahbari N, Biondo S, Frago R, Feißt M, Kreisler E, Rossion I, et al. Primary Tumor Resection Before Systemic Therapy in Patients With Colon Cancer and Unresectable Metastases: Combined Results of the SYNCHRONOUS and CCRc-IV Trials. *J Clin Oncol*. 2024;JCO2301540. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38412408/>
666. Will OC, Man RF, Phillips RK, Tomlinson IP, Clark SK. Familial adenomatous polyposis and the small bowel: a loco-regional review and current management strategies. *Pathol Res Pract*. 2008;204:449-58
667. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12:19-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9112145
668. Bläker H, Hildebrandt B, Riess H, von Winterfeld M, Ingold-Heppner B, Roth W, et al. Lymph node count and prognosis in colorectal cancer: the influence of examination quality. *Int J Cancer*. 2015;136(8):1957-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231924/>
669. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg*. 2002;235:458-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923600>
670. Ogino S, Nosho K, Irahara N, Shima K, Baba Y, Kirkner GJ, et al. Negative lymph node count is associated with survival of colorectal cancer patients, independent of tumoral molecular alterations and lymphocytic reaction. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:420-33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809407>
671. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:65-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12513963
672. Carloss H, Huang B, Cohen A, Carloss E, Wyatt S, Tucker T. The impact of number of lymph nodes removed on five-year survival in stage II colon and rectal cancer. *J Ky Med Assoc*. 2004;102:345-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15384384>
673. Fazio L, Cotterchio M, Manno M, McLaughlin J, Gallinger S. Association between colonic screening, subject characteristics, and stage of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2531-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16279911>
674. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, Morris AM, Baser O, Birkmeyer JD. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA*. 2007;298:2149-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>
675. Wang J, Kulaylat M, Rockette H, Hassett J, Rajput A, Dunn KB, et al. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer?. *Ann Surg*. 2009;249:559-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300237>
676. Chen SL, Steele SR, Eberhardt J, Zhu K, Bilchik A, Stojadinovic A. Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer. *Ann Surg*. 2011;253:82-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135690>

677. Qiu HB, Zhang LY, Li YF, Zhou ZW, Keshari RP, Xu RH. Ratio of metastatic to resected lymph nodes enhances to predict survival in patients with stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1568-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207155>
678. Ha YH, Jeong SY, Lim SB, Choi HS, Hong YS, Chang HJ, et al. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer. *Ann Surg*. 2010;252:336-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647928>
679. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*. 2010;28:272-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949013>
680. Leite JS, Martins SC, Oliveira J, Cunha MF, Castro-Sousa F. Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011;13:381-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002696>
681. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373:821-8
682. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3517-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541901>
683. Tilney HS, Rasheed S, Northover JM, Tekkis PP. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1723-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966604>
684. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96:1348-57. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847867>
685. André T, Shiu K, Kim T, Jensen B, Jensen L, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207-2218. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264544/>
686. Lenz H, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong K, Hendlisz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):161-170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637336/>
687. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:247-57. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12867608, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa022289>
688. Sargent D, Marsoni S, Monges G, Thibodeau S, Labianca R, Hamilton S, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498393/>
689. Sinicrope F, Foster N, Thibodeau S, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(11):863-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21597022/>

690. Kim J, Hong Y, Kim H, Kim K, Lee J, Park S, et al. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S630-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271397/>
691. Cercek A, Lumish MA, Sinopoli JC, Weiss JA, Shia J, Stadler ZK, et al. Single agent PD-1 blockade as curative-intent treatment in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:LBA5. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA5
692. Chalabi M, Fanchi L, Dijkstra K, Van den Berg J, Aalbers A, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. 2020;26(4):566-576. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251400/>
693. Hampel H, Pearlman R, Beightol M, Zhao W, Jones D, Frankel W, et al. Assessment of Tumor Sequencing as a Replacement for Lynch Syndrome Screening and Current Molecular Tests for Patients With Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):806-813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596542/>
694. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:692-700
695. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-1643. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566309/>
696. Fakih M, Kopetz S, Kuboki Y, Kim T, Munster P, Krauss J, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):115-124. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34919824/>
697. Fakih M, Salvatore L, Esaki T, Modest D, Lopez-Bravo D, Taieb J, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2125-2139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870968/>
698. Yaeger R, Weiss J, Pelster M, Spira A, Barve M, Ou S, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated. *N Engl J Med*. 2023;388(1):44-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36546659/>
699. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011;117:4623-32
700. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012;30:1755-62
701. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51:587-94
702. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5322-30
703. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espin E, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene*. 2005;24:3995-8

704. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol.* 2015;26:2092-7
705. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1023-34. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1305275>
706. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015;26:13-21
707. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1426-1434
708. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2007;97:1139-45
709. Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51:1243-52
710. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:107-16. URL: <https://academic.oup.com/annonc/article/25/1/107/166332>
711. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757-65
712. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract.* 2009;205(12):858-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679400/>
713. Jones R, Sutton P, Evans J, Clifford R, McAvoy A, Lewis J, et al. Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2017;116(7):923-929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208157/>
714. Wiesweg M, Kasper S, Worm K, Herold T, Reis H, Sara L, et al. Impact of RAS mutation subtype on clinical outcome-a cross-entity comparison of patients with advanced non-small cell lung cancer and colorectal cancer. *Oncogene.* 2019;38(16):2953-2966. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568222/>
715. Nollmann F, Ruess D. Targeting Mutant. *Biomedicines.* 2020;8(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32796566/>
716. Nassar A, Adib E, Kwiatkowski D. Distribution of. *N Engl J Med.* 2021;384(2):185-187. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497555/>
717. Loes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen JH, Horn A, Knappskog S, et al. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Cancer.* 2016;139:647-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5071774/pdf/IJC-139-647.pdf>

718. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422
719. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, Vink-Borger ME, Tol J, Teerenstra S, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;104:1020-6
720. Loes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen JH, Horn A, Knappskog S, et al. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Cancer*. 2016;139:647-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5071774/pdf/IJC-139-647.pdf>
721. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87-98
722. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28:1713-1729. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407110>
723. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. 2016
724. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107
725. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Ohori H, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(15):1271-1282. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37071094/>
726. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):343-350. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476968/>
727. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, Troiani T, Napolitano S, Pietrantonio F, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(10):1529-1535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382998/>
728. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Crisafulli G, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med*. 2022;28(8):1612-1618. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35915157/>
729. Aoki Y, Nakamura Y, Denda T, Ohta T, Esaki T, Shiozawa M, et al. Clinical Validation of Plasma-Based Genotyping for. *JCO Precis Oncol*. 2023;7:e2200688. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37343204/>
730. Osumi H, Vecchione L, Keilholz U, Vollbrecht C, Alig A, von Einem J, et al. NeoRAS wild-type in metastatic colorectal cancer: Myth or truth?-Case series and review of the literature. *Eur J Cancer*. 2021;153:86-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34153718/>
731. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13

- wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multi-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):738-746. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108243/>
732. Javle M, Borad M, Azad N, Kurzrock R, Abou-Alfa G, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1290-1300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339623/>
733. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):779-789. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961795/>
734. Strickler J, Cercek A, Siena S, André T, Ng K, Van Cutsem E, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):496-508. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37142372/>
735. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, Ghezzi S, Lonardi S, Leone F, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2019;24(10):1395-1402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30952821/>
736. Baretton G, Dietel M, Gaiser T, Kirchner T, Kreipe H, Quaas A, et al. [HER2 testing in gastric cancer : Results of a meeting of German experts]. *Pathologe.* 2016;37(4):361-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27376648/>
737. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penault-Llorca F, Viale G, Risio M, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol.* 2015;28(11):1481-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449765/>
738. Ahcene Djaballah S, Daniel F, Milani A, Ricagno G, Lonardi S. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35580290/>
739. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock A, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A, et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(12). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370427/>
740. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate A, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1417-1427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268127/>
741. Hong D, DuBois S, Kummar S, Farago A, Albert C, Rohrberg K, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-540. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105622/>
742. Doebele R, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw A, Farago A, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007/>
743. Hechtman J, Benayed R, Hyman D, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(11):1547-1551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28719467/>
744. Stintzing S, Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Fuchs M, Kaiser F, Heinrich K, et al. Phase III FIRE-4 study (AIO KRK-0114): Influence of baseline liquid biopsy results in first-line

- treatment efficacy of FOLFIRI/cetuximab in patients with tissue RAS-WT mCRC. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41:3507. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3507
745. Callesen L, Hamfjord J, Boysen A, Pallisgaard N, Guren T, Kure E, et al. Circulating tumour DNA and its clinical utility in predicting treatment response or survival in patients with meta-static colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2022;127(3):500-513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440666/>
746. Dawood Z, Alaimo L, Lima H, Moazzam Z, Shaikh C, Ahmed A, et al. Circulating Tumor DNA, Imaging, and Carcinoembryonic Antigen: Comparison of Surveillance Strategies Among Patients Who Underwent Resection of Colorectal Cancer-A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(1):259-274. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219278/>
747. Faulkner L, Howells L, Pepper C, Shaw J, Thomas A. The utility of ctDNA in detecting minimal residual disease following curative surgery in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2023;128(2):297-309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36347967/>
748. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8(346):346ra92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27384348/>
749. Wang Y, Li L, Cohen J, Kinde I, Ptak J, Popoli M, et al. Prognostic Potential of Circulating Tumor DNA Measurement in Postoperative Surveillance of Nonmetastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1118-1123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070668/>
750. Reinert T, Henriksen T, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1124-1131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070691/>
751. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, Zuñiga S, Rentero-Garrido P, Huerta M, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1804-1812. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562764/>
752. Tie J, Cohen J, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1710-1717. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621801/>
753. Tie J, Lo S, Gibbs P. Circulating Tumor DNA Guiding Adjuvant Therapy in Colon Cancer Reply. *N Engl J Med*. 2022;387(8):760. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36001722/>
754. Parikh A, Van Seventer E, Siravegna G, Hartwig A, Jaimovich A, He Y, et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5586-5594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926918/>
755. Henriksen T, Tarazona N, Frydendahl A, Reinert T, Gimeno-Valiente F, Carbonell-Asins J, et al. Circulating Tumor DNA in Stage III Colorectal Cancer, beyond Minimal Residual Disease Detection, toward Assessment of Adjuvant Therapy Efficacy and Clinical Behavior of Recurrences. *Clin Cancer Res*. 2022;28(3):507-517. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625408/>
756. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med*. 2023;29(1):127-134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36646802/>

757. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature*. 2012;486(7404):532-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722830/>
758. Diaz L, Williams R, Wu J, Kinde I, Hecht J, Berlin J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature*. 2012;486(7404):537-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722843/>
759. Menarini-Gruppe. Fachinformation Menarini zu Elacestrant. 2023
760. Bundesärztekammer (BÄK). Bundesärztekammer Bekanntmachungen, Deutsches Ärzteblatt. 2023; URL: www.aerzteblatt.de/archiv/231574/Aktualisierung-der-Richtlinie-der-Bundesaerztekammer-zur-Qualitaetssicherung-laboratoriumsmedizinischer-Untersuchungen-Rili-BAeK
761. Merkel S, Weber K, Matzel KE, Agaimy A, Gohl J, Hohenberger W. Prognosis of patients with colonic carcinoma before, during and after implementation of complete mesocolic excision. *Br J Surg*. 2016;103:1220-9. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.10183/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+Journal+subscribe+and+renew+pages+for+some+journals+will+be+unavailable+on+Wednesday+11th+January+2017+from+06%3A00-12%3A00+GMT+%2F+01%3A00-07%3A00+EST+%2F+14%3A00-20%3A00+SGT+for+essential+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience>
762. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?. *J Clin Oncol*. 2006;24:3939-45
763. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:135-42
764. Schmoll HJ, Sargent D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard?. *Lancet*. 2007;370:105-7
765. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2335-42. URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=221033>
766. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46:1049-55. URL: [http://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(10\)00039-0/abstract](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(10)00039-0/abstract)
767. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, Creemers GJ, Punt CJ, van Oijen MG, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51:2553-61. URL: [http://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(15\)00806-0/abstract](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(15)00806-0/abstract)
768. Bayraktar UD, Chen E, Bayraktar S, Sands LR, Marchetti F, Montero AJ, et al. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma?. *Cancer*. 2011;117:2364-70. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cncr.25720/asset/25720 ftp.pdf?v=1&t=ik43xw36&s=f73ad5791582665da6a7110562e9135e2a2d2363>
769. Lima IS, Yasui Y, Scarfe A, Winget M. Association between receipt and timing of adjuvant chemotherapy and survival for patients with stage III colon cancer in Alberta, Canada. *Cancer*. 2011;117:3833-40. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cncr.25954/asset/25954 ftp.pdf?v=1&t=ik43yiqz&s=a63ed3883443dcf570d7242ed28b2dcd03a3acf2>

770. Nachiappan S, Askari A, Mamidanna R, Munasinghe A, Currie A, Stebbing J, et al. Initiation of adjuvant chemotherapy within 8 weeks of elective colorectal resection improves overall survival regardless of reoperation. *Colorectal Dis.* 2016;18:1041-1049. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/codi.13308/abstract?systemMessage=WOL+Usage+report+download+page+will+be+unavailable+on+Friday+27th+January+2017+at+23%3A00+GMT%2F+18%3A00+EST%2F+07%3A00+SGT+%28Saturday+28th+Jan+for+SGT%29++for+up+to+2+hours+due+to+essential+server+maintenance.+Apologies+for+the+inconvenience.>
771. Yang Y, Lu Y, Tan H, Bai M, Wang X, Ge S, et al. The optimal time of starting adjuvant chemotherapy after curative surgery in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2023;23(1):422. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37161562/>
772. Petrelli N, Douglass HO, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, 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;7:1419-26
773. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, 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;7:1407-18
774. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. 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;7:425-32
775. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, 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;15:808-15
776. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology.* 1994;106:899-906. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8143995
777. O'Connell M, Mailliard J, Kahn M, Macdonald J, Haller D, Mayer R, 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):246-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996149/>
778. Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:35-41. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9102259
779. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, 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;22:1797-806. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15067028, <http://jco.ascopubs.org/content/22/10/1797.full.pdf>
780. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995;345:939-44. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7715291, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(95\)90696-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(95)90696-7/abstract)
781. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.*

- 2001;345:1091-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11596588,
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa010957>
782. Booth CM, Nanji S, Wei X, Peng Y, Biagi JJ, Hanna TP, et al. Use and Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: A Population-Based Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:47-56. URL: <http://www.jnccn.org/content/14/1/47.long>
783. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3353-60. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/30/27/3353.full.pdf>
784. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, Twelves CJ, McKenna EF, Sun W, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015;26:715-24. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/4/715>, <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/4/715.long>
785. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:3733-40. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/33/32/3733.long>
786. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2013;31:2600-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699725/pdf/zlj2600.pdf>
787. Fata F, Mirza A, Craig G, Nair S, Law A, Gallagher J, 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;94:1931-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11932894,
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cncr.10430/asset/10430ftp.pdf?v=1&t=ik52ga69&s=9cc708acb03fae62cb8f1d2c6ead3a2e27b9e6fd>
788. Gallois C, Shi Q, Pederson L, André T, Iveson T, Sobrero A, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Stage III Colon Cancer: An ACCENT/IDEA Pooled Analysis of 12 Trials. *J Clin Oncol*. 2024;42(19):2295-2305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38547438/>
789. Prandoni P, Vigo M, Cattelan AM, Ruol A. Treatment of deep venous thrombosis by fixed doses of a low-molecular-weight heparin (CY216). *Haemostasis*. 1990;20 Suppl 1:220-3
790. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:3665-75
791. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15:110-5
792. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, 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;38:349-58
793. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. 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;17:239-45

794. Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S. Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev Control*. 1997;1:379-92. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9765760
795. 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;17:1356-63. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10334519, <http://jco.ascopubs.org/content/17/5/1356.long>
796. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, 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;17:1349-55. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10334518, <http://jco.ascopubs.org/content/17/5/1349.long>
797. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3408-19. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15199089, <http://jco.ascopubs.org/content/22/16/3408.full.pdf>
798. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol*. 2011;29:3381-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3164243/pdf/zlj3381.pdf>
799. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370:2020-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18083404, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61866-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61866-2/abstract)
800. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4176-87. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/33/35/4176.long>
801. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:2936-43. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8523058
802. 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;85:1437-43. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11720425, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363941/pdf/85-6692117a.pdf>
803. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer*. 1998;83:666-72. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9708929

804. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3999-4005. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12351597, <http://jco.ascopubs.org/content/20/19/3999.long>
805. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373:821-8
806. Clarke DE, Raffin TA. Infectious complications of indwelling long-term central venous catheters. *Chest*. 1990;97:966-72
807. Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C, Genet D, Iacobelli S, Tampellini M, 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;24:3562-9
808. Merkel S, Wein A, Gunther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. high-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer*. 2001;92:1435-43. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11745220
809. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*. 2002;51:65-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12077094, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773289/pdf/gut05100065.pdf>
810. Morris M, Platell C, de Boer B, McCaul K, Iacopetta B. Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. *Br J Surg*. 2006;93:866-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16622901, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.5345/abstract>
811. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1682-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11711742
812. Jestin P, Nilsson J, Heurgren M, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg*. 2005;92:94-100. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15521083, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.4780/abstract>
813. 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;93:483-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16555262, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.5269/abstract>
814. George S, Primrose J, Talbot R, Smith J, Mullee M, Bailey D, 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;95:841-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16969342, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360535/pdf/95-6603352a.pdf>

815. 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;244:602-10. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16998369, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856560/pdf/20061000s00015p602.pdf>
816. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, 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;15:246-50
817. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2938-47
818. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Chaves M, 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;25:4224-30
819. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, 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;25:4217-23
820. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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;26:2006-12
821. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990;322:352-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2300087, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199002083220602>
822. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer.* 2000;88:1739-57. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10738234
823. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH. Prognostic grouping: the next step in tumor classification. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990;116:513-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2229143
824. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol.* 2015;26:126-32. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/1/126.full.pdf>
825. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:2359-67. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16710035, <http://jco.ascopubs.org/content/24/15/2359.full.pdf>
826. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology.* 2006;131:729-37. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16952542, [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)01234-0/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)01234-0/pdf)
827. 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;1:104-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12445368, [http://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028\(11\)70545-X/abstract](http://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028(11)70545-X/abstract)
 828. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3219-26. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903323/pdf/zlj3219.pdf>
 829. Jover R, Zapater P, Castells A, Llor X, Andreu M, Cubiella J, et al. Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer. *Gut*. 2006;55:848-55. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856227/pdf/848.pdf>
 830. Kim JE, Hong YS, Kim HJ, Kim KP, Lee JL, Park SJ, et al. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:630-7. URL: <http://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-015-4807-6>
 831. Thomas ML, Hewett PJ, Ruszkiewicz AR, Moore JW. Clinicopathological predictors of benefit from adjuvant chemotherapy for stage C colorectal cancer: Microsatellite unstable cases benefit. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11:343-51. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/ajco.12411/asset/ajco12411.pdf?v=1&t=ik43s60r&s=81fffb5b1f20a4ec6c2edc3d45197e3231ec9b1a>
 832. Baxter N, Kennedy E, Bergsland E, Berlin J, George T, Gill S, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):892-910. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34936379/>
 833. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374:211-22. URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1506597>
 834. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8:346ra92. URL: <http://stm.sciencemag.org/content/8/346/346ra92>
 835. Turner N, Wong HL, Templeton A, Tripathy S, Whiti Rogers T, Croxford M, et al. Analysis of local chronic inflammatory cell infiltrate combined with systemic inflammation improves prognostication in stage II colon cancer independent of standard clinicopathologic criteria. *Int J Cancer*. 2016;138:671-8. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29805/abstract>
 836. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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;26:2013-9
 837. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, 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;19:2282-92
 838. Rothenberg M.L. 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). Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2007;25
839. Eng C MJ. Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 2007;25:164s. Abstract 4003. 2007
 840. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350:2343-51. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15175436, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa032709>
 841. Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, Land SR, Ko CY, Cecchini RS, et al. Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. Cancer. 2012;118:5614-22. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/cncr.27593/asset/27593ftp.pdf?v=1&t=j27898it&s=0b111b798a9bba319dae3050ad35f7c7e45c02a6>
 842. de Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 4007. 2007
 843. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, 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;25:2198-204. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17470851, <http://jco.ascopubs.org/content/25/16/2198.full.pdf>
 844. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2014;15:1481-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435787/pdf/nihms687271.pdf>
 845. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol. 2005;16:1311-9
 846. Alliot C. Capecitabine and mitomycin C in patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. Br J Cancer. 2006;94:935-6; author reply 937
 847. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. J Clin Oncol. 2006;24:4914-21
 848. Jonker D.J. M. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. N Engl J Med 357:2040, November 15, 2007 Original Article. 2007
 849. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol. 2008;26:374-9

850. Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:2624-34
851. Lund CM, Nielsen D, Dehlendorff C, Christiansen AB, Ronholt F, Johansen JS, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer: the ACCORE study. *ESMO Open*. 2016;1:e000087. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115815/pdf/esmoopen-2016-000087.pdf>
852. Kim CA, Spratlin JL, Armstrong DE, Ghosh S, Mulder KE. Efficacy and safety of single agent or combination adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon cancer: a Canadian cancer institute experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13:199-206
853. Lim DH, Park YS, Park BB, Ji SH, Lee J, Park KW, et al. Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56:10-4
854. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2007;110:980-8
855. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, 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;25:1658-64
856. Rafael G. Amado MW. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 10 (April 1), 2008: pp. 1626-1634. 2008
857. Lehnert T, Golling M. [Posterior pelvic exenteration in locoregional recurrence of rectal carcinoma--indications, technique and outcome]. *Chirurg*. 2001;72:1393-401
858. Shibata D, Paty PB, Guillem JG, Wong WD, Cohen AM. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:795-801
859. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:594-605
860. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2696-704. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15987918, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa043116>
861. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, 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;24:2059-64. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16648506, <http://jco.ascopubs.org/content/24/13/2059.full.pdf>
862. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2004;22:484-92. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14752071, <http://jco.ascopubs.org/content/22/3/484.full.pdf>

863. Andre T, Quinaux E, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Updated results at 6 year of the GERCOR C961 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFufol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 3522. 2005
864. Carrato A, Köhne C, Bedenne L, Popov I, Bouche O, Gaspar E, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 3563. 2006
865. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, 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;21:2896-903. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12885807, <http://jco.ascopubs.org/content/21/15/2896.long>
866. Arkenau HT, 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;20:258-61. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15549327, <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00384-004-0657-6>
867. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Tait D, Ross PJ, Iveson T, 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;16:549-57. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15695501, <http://annonc.oxfordjournals.org/content/16/4/549.full.pdf>
868. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM, 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;23:1819-25. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15774775, <http://jco.ascopubs.org/content/23/9/1819.full.pdf>
869. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Erlichman C, Shepherd L, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:295-300
870. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, 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;23:8671-8
871. Yamazaki T, Takii Y, Okamoto H, Sakai Y, Hatakeyama K. What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma?. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:935-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9269810
872. Hemminki K, Li X, Dong C. Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:793-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11440965, <http://cebp.aacrjournals.org/content/10/7/793.full.pdf>

873. Green RJ, Metlay JP, Probert K, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med.* 2002;136:261-9
874. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009;27:3117-25. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/27/19/3117.full.pdf>
875. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol.* 2009;20:674-80. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/4/674.full.pdf>
876. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, 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;25:3456-61. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17687149, <http://jco.ascopubs.org/content/25/23/3456.full.pdf>
877. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1383-93. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442260/pdf/nihms402124.pdf>
878. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:862-73. URL: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70227-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70227-X/abstract)
879. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:359-64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732014/pdf/zlj359.pdf>
880. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1225-33. URL: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(12\)70509-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70509-0/abstract)
881. Kerr RS, Love S, Segelov E, Johnstone E, Falcon B, Hewett P, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1543-1557
882. Amlani A, Kumar A, Ruan JY, Cheung WY. Compliance with adjuvant capecitabine in patients with stage II and III colon cancer: comparison of administrative versus medical record data. *Cancer Med.* 2016;5:1776-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884630/pdf/CAM4-5-1776.pdf>
883. Scholmerich J. [Sense and nonsense in after-care of colorectal carcinoma]. *Med Klin (Munich).* 1996;91:420-7
884. Kievit J. Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:322-8
885. Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer.* 2002;38:986-99

886. Wichmann MW, Muller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW. Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg.* 2002;26:732-6
887. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *Journal of Clinical Oncology.* 35:LBA1. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.18_suppl.LBA1
888. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:1177-1188
889. André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1620-1629. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33271092/>
890. Andre T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1469-1477
891. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Pella N, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1478-1485
892. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:562-578
893. Sobrero A, Grothey A, Iveson T, Labianca R, Yoshino T, Taieb J, et al. The hard road to data interpretation: 3 or 6 months of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer?. *Ann Oncol.* 2018;29:1099-1107
894. Hwang IG, Lee JS, Lee S, Baek SK, Kim JG, Kim TW. Association between timing and duration of adjuvant chemotherapy and survival for colorectal cancer in Korea, 2011-2014: A nationwide study based on the database of quality assessment and the health insurance. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35:3605-3605. URL: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3605
895. Karoui M, Gallois C, Piessen G, Legoux J, Barbier E, De Chaisemartin C, et al. Does neoadjuvant FOLFOX chemotherapy improve the prognosis of high-risk Stage II and III colon cancers? Three years' follow-up results of the PRODIGE 22 phase II randomized multicentre trial. *Colorectal Dis.* 2021;23(6):1357-1369. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580623/>
896. Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1541-1552. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36657089/>
897. Kamel M, Al-Qudah G, Shchatsko A, Keane C, Serpa E, Nituica C, et al. Robotic Approach is Associated With a Lower Conversion Rate Compared to Laparoscopic Approach for Patients Undergoing Colectomy for T4b Colon Cancer An Analysis of the National Cancer Database. *Surg Innov.* 2023;30(2):193-200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36069752/>

898. Chalabi M, Verschoor Y, Tan P, Balduzzi S, Van Lent A, Grootsholten C, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(21):1949-1958. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838311/>
899. Zhou L, Yang X, Zhao G, Wang F, Liu X. Meta-analysis of neoadjuvant immunotherapy for non-metastatic colorectal cancer. *Front Immunol*. 2023;14:1044353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36776899/>
900. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use. 2019
901. D'Souza N, Lord A, Shaw A, Patel A, Balyasnikova S, Tudyka V, et al. The sigmoid take-off: An anatomical imaging definition of the rectum validated on specimen analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(9):1668-1672. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061459/>
902. Borstlap W, Coeymans T, Tanis P, Marijnen C, Cunningham C, Bemelman W, et al. Meta-analysis of oncological outcomes after local excision of pT1-2 rectal cancer requiring adjuvant (chemo)radiotherapy or completion surgery. *Br J Surg*. 2016;103(9):1105-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302385/>
903. van Oostendorp S, Belgers H, Bootsma B, Hol J, Belt E, Bleeker W, et al. Locoregional recurrences after transanal total mesorectal excision of rectal cancer during implementation. *Br J Surg*. 2020;107(9):1211-1220. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246472/>
904. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, van Meerten E, Punt CJ, de Hingh IH, et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg*. 2015;102:853-60. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.9809/abstract>
905. Stijns R, de Graaf E, Punt C, Nagtegaal I, Nuytens J, van Meerten E, et al. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg*. 2019;154(1):47-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304338/>
906. Bach S, Gilbert A, Brock K, Korsgen S, Geh I, Hill J, et al. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(2):92-105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308452/>
907. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006;333(7572):779. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16984925/>
908. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*. 2011;253:711-9
909. Ruppert R, Junginger T, Kube R, Strassburg J, Lewin A, Baral J, et al. Risk-Adapted Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: Final Report of the OCUM Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(24):4025-4034. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37335957/>
910. Schrag D, Shi Q, Weiser M, Gollub M, Saltz L, Musher B, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(4):322-334. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272534/>
911. Basch E, Dueck A, Mitchell S, Mamon H, Weiser M, Saltz L, et al. Patient-Reported Outcomes During and After Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048). *J Clin Oncol*. 2023;41(21):3724-3734. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37270691/>

912. Mei W, Wang X, Li Y, Sun Y, Yang C, Lin J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With CAPOX Versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer With Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): Initial Results of a Phase III Trial. *Ann Surg.* 2023;277(4):557-564. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36538627/>
913. Ding P. Application of Molecular Profiling in Colorectal Cancer Surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2023;36(6):367-368. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37795467/>
914. Rullier E, Rouanet P, Tuech J, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10093):469-479. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601342/>
915. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, Rouanet P, Tuech J, Valverde A, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):465-474. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043980/>
916. Serra-Aracil X, Pericay C, Badia-Closa J, Golda T, Biondo S, Hernández P, et al. Short-term outcomes of chemoradiotherapy and local excision versus total mesorectal excision in T2-T3ab,N0,M0 rectal cancer: a multicentre randomised, controlled, phase III trial (the TAU-TEM study). *Ann Oncol.* 2023;34(1):78-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36220461/>
917. Lynch P, Ryan O, Donnelly M, Ryan É, Davey M, Reynolds I, et al. Comparing neoadjuvant therapy followed by local excision to total mesorectal excision in the treatment of early stage rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37924372/>
918. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240:711-7; discussion 717-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383798>
919. Renehan A, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint A, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):174-183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26705854/>
920. van der Valk M, Hilling D, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets G, Figueiredo N, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018;391(10139):2537-2545. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976470/>
921. Fernandez L, São Julião G, Figueiredo N, Beets G, van der Valk M, Bahadoer R, et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):43-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316218/>
922. Temmink S, Peeters K, Bahadoer R, Kranenbarg E, Roodvoets A, Melenhorst J, et al. Watch and wait after neoadjuvant treatment in rectal cancer: comparison of outcomes in patients with and without a complete response at first reassessment in the International Watch & Wait Database (IWWD). *Br J Surg.* 2023;110(6):676-684. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972213/>
923. Fernandez L, São Julião G, Renehan A, Beets G, Papoila A, Vailati B, et al. The Risk of Distant Metastases in Patients With Clinical Complete Response Managed by Watch and Wait After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: The Influence of Local Regrowth in the International

- Watch and Wait Database. Dis Colon Rectum. 2023;66(1):41-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36515514/>
924. Dossa F, Chesney T, Acuna S, Baxter N. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(7):501-513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479372/>
925. Dattani M, Heald R, Goussous G, Broadhurst J, São Julião G, Habr-Gama A, et al. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. Ann Surg. 2018;268(6):955-967. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746338/>
926. Zhang X, Ding R, Li J, Wu T, Shen Z, Li S, et al. Efficacy and safety of the "watch-and-wait" approach for rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis. Surg Endosc. 2022;36(4):2233-2244. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981233/>
927. Hupkens B, Martens M, Stoot J, Berbee M, Melenhorst J, Beets-Tan R, et al. Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. Dis Colon Rectum. 2017;60(10):1032-1040. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891846/>
928. Custers P, van der Sande M, Grotenhuis B, Peters F, van Kuijk S, Beets G, et al. Long-term Quality of Life and Functional Outcome of Patients With Rectal Cancer Following a Watch-and-Wait Approach. JAMA Surg. 2023;158(5):e230146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36988922/>
929. Appelt A, Pløen J, Harling H, Jensen F, Jensen L, Jørgensen J, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. Lancet Oncol. 2015;16(8):919-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26156652/>
930. Gerard J, Barbet N, Schiappa R, Magné N, Martel I, Mineur L, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(4):356-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36801007/>
931. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub M, Kim J, Yuval J, Thompson H, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. J Clin Oncol. 2022;40(23):2546-2556. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483010/>
932. Verheij F, Omer D, Williams H, Lin S, Qin L, Buckley J, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. J Clin Oncol. 2024;42(5):500-506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37883738/>
933. Bahadoer R, Dijkstra E, van Etten B, Marijnen C, Putter H, Kranenbarg E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus pre-operative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(1):29-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301740/>
934. Dijkstra E, Nilsson P, Hospers G, Bahadoer R, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets A, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. Ann Surg. 2023;278(4):e766-e772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36661037/>

935. Conroy T, Bosset J, Etienne P, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-715. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33862000/>
936. Xiong K, Bao T, Cao Y, Hu W, Deng J, Chen J, et al. Efficacy and safety of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004572/>
937. Jin J, Tang Y, Hu C, Jiang L, Jiang J, Li N, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1681-1692. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263150/>
938. Cisei B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1298-1303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31192355/>
939. Conroy T, Castan F, Etienne P, Rio E, Mesgouez-Nebout N, Evesque L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol.* 2024;35(10):873-881. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38986769/>
940. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, 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;246:693-701. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17968156
941. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist L, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997;336(14):980-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9091798/>
942. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, 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;246:693-701
943. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15496622, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa040694>
944. Schrag D, Shi Q, Weiser M, Gollub M, Saltz L, Musher B, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(4):322-334. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272534/>
945. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):336-346. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190762/>
946. Ngan S, Burmeister B, Fisher R, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 0104. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008301/>

947. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund A, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:336-346
948. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17008704, <http://jco.ascopubs.org/content/24/28/4620.full.pdf>
949. Bosset J, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun R, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):184-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440473/>
950. Allegra C, Yothers G, O'Connell M, Beart R, Wozniak T, Pitot H, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374429/>
951. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2773-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606427/>
952. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(7):539-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20334979/>
953. Gérard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4558-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23109696/>
954. Des Guetz G, Landre T, Bollet M, Mathonnet M, Quéro L. Is There a Benefit of Oxaliplatin in Combination with Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer? An Updated Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34885147/>
955. Hofheinz R, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann J, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):579-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503032/>
956. O'Connell M, Colangelo L, Beart R, Petrelli N, Allegra C, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1927-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799484/>
957. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):979-89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189067/>
958. Schmoll H, Stein A, Van Cutsem E, Price T, Hofheinz R, Nordlinger B, et al. Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6

- Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol.* 2021;39(1):17-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001764/>
959. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620-5
 960. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014;15:184-90
 961. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;Cd006041
 962. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:539-49
 963. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multi-centre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:579-88
 964. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:4558-65
 965. Hofheinz R, Arnold D, Fokas E, Kaufmann M, Hothorn T, Folprecht G, et al. Impact of age on the efficacy of oxaliplatin in the preoperative chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy of rectal cancer: a post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase III trial. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1793-1799. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29873684/>
 966. Fontana E, Zichi C, Smyth EC, Mauer ME, Roedel C, Fokas E, et al. Neoadjuvant chemoradiation (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC) with or without oxaliplatin (OX): Individual patient data (IPD) meta-analysis of three randomized controlled trials (RCTs) with subgroup analyses of age cohorts. *Journal of Clinical Oncology.* 38:4074. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4074
 967. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer G, Fietkau R, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3212-3222. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150315/>
 968. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer G, Fietkau R, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):e215445. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34792531/>
 969. Cercek A, Sinopoli JC, Shia J, Weiss JA, Temple L, Smith JJ, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42:LBA3512. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3512
 970. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupattelli M, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014;113:223-9

971. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol*. 2014;25:1356-62. URL: <https://academic.oup.com/annonc/article/25/7/1356/2801207>
972. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CB, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2015;26:696-701. URL: <https://academic.oup.com/annonc/article/26/4/696/203767>
973. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows H, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1356-1362. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718885/>
974. Breugom A, Swets M, Bosset J, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):200-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589192/>
975. Hong Y, Kim S, Lee J, Nam B, Kim K, Kim J, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3111-3123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593484/>
976. Petersen S, Harling H, Kirkeby L, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3):CD004078. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419291/>
977. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c1679T>G, c1236G>A/HapB3, and c1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16:1639-50
978. Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T, Köhne C, Schwab M, Arnold D, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper. *Oncol Res Treat*. 2020;43(11):628-636. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099551/>
979. Ruers T, Van Coevorden F, Punt C, Pierie J, Borel-Rinkes I, Ledermann J, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376151/>
980. Meijerink M, Puijk R, van Tilborg A, Henningsen K, Fernandez L, Neyt M, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(8):1189-1204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29666906/>
981. Wasan H, Gibbs P, Sharma N, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1159-1171. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781171/>

982. González-Flores E, Zambudio N, Pardo-Moreno P, Gonzalez-Astorga B, de la Rúa J, Triviño-Ibáñez E, et al. Recommendations for the management of yttrium-90 radioembolization in the treatment of patients with colorectal cancer liver metastases: a multidisciplinary review. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(4):851-863. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37747636/>
983. McDermott R, Dunne E, Zhao Y, Bergman A, Liu M, Schellenberg D, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Colorectal Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2023;22(1):120-128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36526537/>
984. Swierz M, Storman D, Mitus J, Hetnal M, Kukiela A, Szlauer-Stefanska A, et al. Transarterial (chemo)embolisation versus systemic chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;8(8):CD012757. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39119869/>
985. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007823. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588444/>
986. Rote Hand Brief 211221. 2021
987. Schmitt J, Klinkhammer-Schalke M, Bierbaum V, Gerken M, Bobeth C, Rößler M, et al. Initial Cancer Treatment in Certified Versus Non-Certified Hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(39):647-654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37583089/>
988. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag P, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120480/>
989. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag PM, Rougier P, 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;371:1007-16. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18358928, [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(08\)60455-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(08)60455-9.pdf)
990. Nigri G, Petrucciani N, Ferla F, La Torre M, Aurello P, Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon*. 2015;13(2):83-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25257725/>
991. Ciliberto D. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncology Reports*. 2012;27:1849 - 1856
992. Zhu G. Systematic Review with network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94
993. Morris V, Kennedy E, Baxter N, Benson A, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):678-700. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36252154/>
994. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, et al. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;125:69-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650279/>
995. Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch J, Schmiegeler W, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2019;106:37-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476731/>

996. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for. J Clin Oncol. 2020;38(27):3175-3184. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749938/>
997. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer. 2012;48(10):1466-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446022/>
998. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, 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;23:3697-705. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15738537, <http://jco.ascopubs.org/content/23/16/3697.full.pdf>
999. Pessino A, Artale S, Sciallero S, Guglielmi A, Fornarini G, Andreotti I, et al. First-line single-agent cetuximab in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol. 2008;19(4):711-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073221/>
1000. Overman M, Lonardi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(8):773-779. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355075/>
1001. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller C, Killing B, Depenbusch R, Steffens C, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(13):1355-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361971/>
1002. Simkens L, van Tinteren H, May A, ten Tije A, Creemers G, Loosveld O, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet. 2015;385(9980):1843-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25862517/>
1003. Modest D, Karthaus M, Fruehauf S, Graeven U, Müller L, König A, et al. Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in. J Clin Oncol. 2022;40(1):72-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34533973/>
1004. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi S, Raimondi A, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(9):1268-1275. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268481/>
1005. Pereira A, Rego J, Munhoz R, Hoff P, Sasse A, Riechelmann R. The impact of complete chemotherapy stop on the overall survival of patients with advanced colorectal cancer in first-line setting: A meta-analysis of randomized trials. Acta Oncol. 2015;54(10):1737-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25984931/>
1006. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. Ann Oncol. 2011;22(5):1236-1242. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078826/>
1007. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(1):29-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168366/>

1008. Kubicka S, Greil R, André T, Bennouna J, Sastre J, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2342-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23852309/>
1009. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3499-506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949147/>
1010. Tabernero J, Yoshino T, Cohn A, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499-508. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877855/>
1011. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:619-29
1012. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:303-12
1013. Prager G, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(18):1657-1667. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37133585/>
1014. Drilon A, Laetsch T, Kummar S, DuBois S, Lassen U, Demetri G, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156/>
1015. Demetri G, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel M, Cho B, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2022;28(7):1302-1312. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144967/>
1016. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Campora E. Factors influencing incidence and extension of metachronous liver metastases of colorectal adenocarcinoma A multivariate analysis. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:1057-62. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9261599
1017. Pietra N, Sarli L, Thenasseril BJ, Costi R, Sansebastiano G, Peracchia A. Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:1573-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9840107
1018. Fuccio L, Rex D, Ponchon T, Frazzoni L, Dinis-Ribeiro M, Bhandari P, et al. New and Recurrent Colorectal Cancers After Resection: a Systematic Review and Meta-analysis of Endoscopic Surveillance Studies. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1309-1323.e3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553914/>
1019. Scholmerich J. [Sense and nonsense in after-care of colorectal carcinoma]. *Med Klin (Munich)*. 1996;91:420-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8767320

1020. Jeffery M, Hickey B, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD002200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31483854/>
1021. Kennedy E, Zwaal C, Asmis T, Cho C, Galica J, Ginty A, et al. An Evidence-Based Guideline for Surveillance of Patients after Curative Treatment for Colon and Rectal Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(2):724-740. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35200561/>
1022. Wichmann MW, Muller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW. Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg*. 2002;26:732-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12053228, <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00268-002-6221-z>
1023. Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y. Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: is follow-up by CEA justified?. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:444-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816454>
1024. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD002200. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11869629, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002200/abstract>
1025. Wattchow DA, Weller DP, Esterman A, Pilotto LS, McGorm K, Hammett Z, et al. General practice vs surgical-based follow-up for patients with colon cancer: randomised controlled trial. *Br J Cancer*. 2006;94:1116-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622437>
1026. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2002;324:813. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11934773, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC100789/pdf/813.pdf>
1027. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg*. 1995;130:1062-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7575117, <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=596341>
1028. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:619-26. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7774474
1029. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 1997;84:666-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9171758, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2168.1997.02733.x/abstract>
1030. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1127-33. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9749496
1031. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 1998;114:7-14. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9428212

1032. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28:418-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12099653, [http://www.ejso.com/article/S0748-7983\(01\)91250-8/abstract](http://www.ejso.com/article/S0748-7983(01)91250-8/abstract)
1033. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD002200. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253476>
1034. Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pérttega-Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(4):644-656. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411419/>
1035. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol*. 2000;18:3586-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11032600, <http://jco.ascopubs.org/content/18/20/3586.full.pdf>
1036. Desch CE, Benson AB, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1999;17:1312. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10561194, <http://jco.ascopubs.org/content/17/4/1312.full.pdf>
1037. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*. 2001;47:624-30. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11274010, <http://www.clinchem.org/content/47/4/624.full.pdf>
1038. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *Jama*. 1993;270:943-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8141873, <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=408072>
1039. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen D, Petersen S, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(20):2095-2103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800179/>
1040. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer*. 2003;39:718-27. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12651195, [http://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(02\)00811-0/abstract](http://www.ejancer.com/article/S0959-8049(02)00811-0/abstract)
1041. Shinkins B, Nicholson B, James T, Pathiraja I, Pugh S, Perera R, et al. What carcinoembryonic antigen level should trigger further investigation during colorectal cancer follow-up? A systematic review and secondary analysis of a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017;21(22):1-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28617240/>
1042. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol*. 1999;26:556-60. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10528904

1043. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet*. 2000;355:395-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10665570, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(99\)06552-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(99)06552-6/abstract)
1044. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg*. 1995;130:1062-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7575117, <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=596341>
1045. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD002200. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11869629, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002200/abstract>
1046. Hunerbein M, Totkas S, Moesta KT, Ulmer C, Handke T, Schlag PM. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery*. 2001;129:164-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11174709, [http://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(01\)16661-4/abstract](http://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(01)16661-4/abstract)
1047. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2006;24:386-93. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>
1048. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, Neuman NR. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery*. 1987;102:79-87. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3589978
1049. Wang T, Cui Y, Huang WS, Deng YH, Gong W, Li CJ, et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:609-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136105>
1050. Rulyak SJ, Lieberman DA, Wagner EH, Mandelson MT. Outcome of follow-up colon examination among a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:470-6; quiz 407. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270502>
1051. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2006;130:1865-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16697749, [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)00562-2/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)00562-2/pdf)
1052. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of meta-chronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer*. 2008;44:522-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255278>
1053. Sobhani I, Tired E, Lebtahi R, Aparicio T, Itti E, Montravers F, et al. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2008;98:875-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18301402>
1054. Selvaggi F, Cuocolo A, Sciaudone G, Maurea S, Giuliani A, Mainolfi C. FGD-PET in the follow-up of recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2003;5:496-500. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925088>

1055. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2002;324:813. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11934773, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC100789/pdf/813.pdf>
1056. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ, et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:388-93. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8458267
1057. Merkel S, Meyer T, Gohl J, Hohenberger W. Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28:716-22. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12431468, [http://www.ejso.com/article/S0748-7983\(02\)91305-3/abstract](http://www.ejso.com/article/S0748-7983(02)91305-3/abstract)
1058. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:619-26. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7774474
1059. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 1997;84:666-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9171758, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2168.1997.02733.x/abstract>
1060. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1127-33. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9749496
1061. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 1998;114:7-14. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9428212
1062. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28:418-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12099653, [http://www.ejso.com/article/S0748-7983\(01\)91250-8/abstract](http://www.ejso.com/article/S0748-7983(01)91250-8/abstract)
1063. Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Lowe B, et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol*. 2004;15:1243-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277265>
1064. Sharpe M, Strong V, Allen K, Rush R, Postma K, Tulloh A, et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer*. 2004;90:314-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735170>
1065. Singer S, Das-Munshi J, Brahler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care--a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2010;21:925-30. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887467>
1066. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, Singer S, Brenner H, Arndt V. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2011;29:3263-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768465>

1067. Lynch BM, Steginga SK, Hawkes AL, Pakenham KI, Dunn J. Describing and predicting psychological distress after colorectal cancer. *Cancer*. 2008;112:1363-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318044>
1068. Andreu Y, Martinez P, Soto-Rubio A, Fernández S, Bosch C, Cervantes A. Colorectal cancer survival: prevalence of psychosocial distress and unmet supportive care needs. *Support Care Cancer*. 2022;30(2):1483-1491. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529142/>
1069. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer*. 2007;110:1665-76. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17847017>
1070. Ramsey SD, Andersen MR, Etzioni R, Moinpour C, Peacock S, Potosky A, et al. Quality of life in survivors of colorectal carcinoma. *Cancer*. 2000;88:1294-303. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717609>
1071. Zettl S, Hartlapp J. Sexualstörungen durch Krankheit und Therapie. 1997;S. 59
1072. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2001;84:1011-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308246>
1073. Sollner W, DeVries A, Steixner E, Lukas P, Sprinzl G, Rumpold G, et al. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling?. *Br J Cancer*. 2001;84:179-85. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11161373>
1074. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:264-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605831>
1075. Bradshaw N, Holloway S, Penman I, Dunlop MG, Porteous ME. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut*. 2003;52:1748-51. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14633955, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773898/pdf/gut05201748.pdf>
1076. Brenner H, Hoffmeister M, Haug U. Family history and age at initiation of colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2326-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18702651>
1077. 55 years]. *Z Gastroenterol*. 2009;47:1052-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809955>
1078. Levin B, Lieberman D, McFarland B, Smith R, Brooks D, Andrews K, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(3):130-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322143/>
1079. Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:174-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19835992>
1080. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*. 2005;331:1047. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243849>

1081. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34:424-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2022152
1082. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-2913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946039/>
1083. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422490/>
1084. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin M, McCargar L, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530101/>
1085. Pan H, Cai S, Ji J, Jiang Z, Liang H, Lin F, et al. The impact of nutritional status, nutritional risk, and nutritional treatment on clinical outcome of 2248 hospitalized cancer patients: a multi-center, prospective cohort study in Chinese teaching hospitals. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):62-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368914/>
1086. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition?. *Nutrition*. 2015;31(4):594-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770324/>
1087. Meijers J, Tan F, Schols J, Halfens R. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time?. *Clin Nutr*. 2014;33(3):459-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890720/>
1088. Geiker N, Hørup Larsen S, Stender S, Astrup A. Poor performance of mandatory nutritional screening of in-hospital patients. *Clin Nutr*. 2012;31(6):862-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531501/>
1089. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, Dev R, Nooruddin Z, Bruera E. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med*. 2011;14(9):1004-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21793729/>
1090. Gagnon B, Murphy J, Eades M, Lemoignan J, Jelowicki M, Carney S, et al. A prospective evaluation of an interdisciplinary nutrition-rehabilitation program for patients with advanced cancer. *Curr Oncol*. 2013;20(6):310-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311946/>
1091. Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18 Suppl 2:S41-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19551411/>
1092. Skipworth R, Stewart G, Dejong C, Preston T, Fearon K. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction?. *Clin Nutr*. 2007;26(6):667-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17507116/>
1093. Fearon K, Strasser F, Anker S, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger R, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296615/>
1094. Muscaritoli M, Anker S, Argilés J, Aversa Z, Bauer J, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010;29(2):154-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060626/>

1095. Eaton C, McBride P, Gans K, Underbakke G. Teaching nutrition skills to primary care practitioners. *J Nutr.* 2003;133(2):563S-6S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12566503/>
1096. Brown T, Findlay M, von Dincklage J, Davidson W, Hill J, Isenring E, et al. Using a wiki platform to promote guidelines internationally and maintain their currency: evidence-based guidelines for the nutritional management of adult patients with head and neck cancer. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(2):182-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23336961/>
1097. Clutter Snyder D, Sloane R, Haines P, Miller P, Clipp E, Morey M, et al. The Diet Quality Index-Revised: a tool to promote and evaluate dietary change among older cancer survivors enrolled in a home-based intervention trial. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1519-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761229/>
1098. Isenring E, Zabel R, Bannister M, Brown T, Findlay M, Kiss N, et al. Updated evidence-based practice guidelines for the nutritional management of patients receiving radiation therapy and/or chemotherapy. *Nutrition & Dietetics.* 2013;70:312. URL: <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12013>
1099. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery P. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):371-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22345712/>
1100. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc J, Dauba J, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(9):e108687. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265392/>
1101. Ni X, Jia D, Chen Y, Wang L, Suo J. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(7):1502-1512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859422/>
1102. Greer N, Gunnar W, Dahm P, Lee A, MacDonald R, Shaukat A, et al. Enhanced Recovery Protocols for Adults Undergoing Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(9):1108-1118. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086061/>
1103. Forsmo H, Erichsen C, Rasdal A, Tvinnereim J, Körner H, Pfeffer F. Randomized Controlled Trial of Extended Perioperative Counseling in Enhanced Recovery After Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(6):724-732. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664800/>
1104. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Nelson H, et al. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol.* 2008;26:4109-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757324>
1105. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:3527-34. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822844>
1106. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2006;24:3535-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>
1107. Hübner J, Muenstedt K, Muecke R, Micke O, Stoll C, Kleeberg U, et al. Counseling cancer patients on complementary and alternative medicine Background, theory, and implementation of nationwide counseling facilities. *Strahlenther Onkol.* 2013;189(8):613-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824107/>

1108. Hack C, Hüttner N, Fasching P, Beckmann M. Development and Validation of a Standardized Questionnaire and Standardized Diary for Use in Integrative Medicine Consultations in Gynecologic Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(4):377-383. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028695/>
1109. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther.* 2012;11(3):187-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019489/>
1110. Huebner J, Micke O, Muecke R, Buentzel J, Prott F, Kleeberg U, et al. User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German comprehensive cancer center. *Anticancer Res.* 2014;34(2):943-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24511037/>
1111. Micke O, Buntzel J, Glatzel M, Schönekaes K, Micke P, Bruns F, et al. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. 2008;1:11. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382008000188>
1112. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott J, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol.* 2005;16(4):655-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15699021/>
1113. Lükking E. Und welche Internetseite empfehlen Sie Ihren Patienten?. 2019;23. URL: <https://www.aekno.de/aerzte/rheinisches-aerzteblatt/ausgabe/artikel/2019/03-2019/und-welche-internetseite-empfehlen-sie-ihren-patienten>
1114. Sänger S. Manual Patienteninformation – Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen. *äzq Schriftenreihe.* 2006;25
1115. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 22. AWMF-Registernummer: 128/001O. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin>
1116. Haun M, Estel S, Rücker G, Friederich H, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD011129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603881/>
1117. Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D, Meier S, Schwartz J, van Caster P, et al. [Integration of palliative care into intensive care : Systematic review]. *Anaesthesist.* 2017;66(9):660-666. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589374/>
1118. Dalgaard K, Bergenholtz H, Nielsen M, Timm H. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliat Support Care.* 2014;12(6):495-513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621947/>
1119. Davis M, Temel J, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med.* 2015;4(3):99-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231807/>
1120. Hui D, Kim Y, Park J, Zhang Y, Strasser F, Cherny N, et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist.* 2015;20(1):77-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25480826/>
1121. Hui D, Meng Y, Bruera S, Geng Y, Hutchins R, Mori M, et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist.* 2016;21(7):895-901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185614/>

1122. Tassinari D, Drudi F, Monterubbianesi M, Stocchi L, Ferioli I, Marzaloni A, et al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11(1):63-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464077/>
1123. World Health Organisation (WHO). Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes. 2017;Editor: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716263/>
1124. Radbruch L, SA P. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: Part 1. 2010/01/01;17:22
1125. Stockler M, Tattersall M, Boyer M, Clarke S, Beale P, Simes R. Disarming the guarded prognosis: predicting survival in newly referred patients with incurable cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(2):208-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16404420/>
1126. World Health Organisation (WHO). Definition of Palliative Care. 2002; URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
1127. Gaugler J, Hanna N, Linder J, Given C, Tolbert V, Kataria R, et al. Cancer caregiving and subjective stress: a multi-site, multi-dimensional analysis. *Psychooncology*. 2005;14(9):771-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15750995/>
1128. Glajchen M. The emerging role and needs of family caregivers in cancer care. *J Support Oncol*. 2004;2(2):145-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15328817/>
1129. Romito F, Goldzweig G, Cormio C, Hagedoorn M, Andersen B. Informal caregiving for cancer patients. *Cancer*. 2013;119 Suppl 11(0 11):2160-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695928/>
1130. Trapp S, Woods J, Grove A, Stern M. Male coping processes as demonstrated in the context of a cancer-related social support group. *Support Care Cancer*. 2013;21(2):619-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22903162/>
1131. Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gillis C, et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views. *BMJ*. 1996;313(7059):724-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8819442/>
1132. Oldenmenger W, Sillevs Smitt P, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt C. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1370-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201599/>
1133. McCusker M CL. Health Care Guideline – Palliative Care for Adults. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 3d edition. 2013; URL: https://www.icsi.org/guidelines__more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_palliative_care_guidelines/palliative_care/
1134. Moss A, Lunney J, Culp S, Auber M, Kurian S, Rogers J, et al. Prognostic significance of the "surprise" question in cancer patients. *J Palliat Med*. 2010;13(7):837-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20636154/>
1135. Ferrell B, Temel J, Temin S, Alesi E, Balboni T, Basch E, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034065/>
1136. Sozialgesetzbuch Neuntes Buch - Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderungen - (Neuntes Buch Sozialgesetzbuch - SGB IX). Zuletzt geändert durch Art. 6 Abs. 3 G v. 28.11.2018 I 2016. 2018
1137. Indikationskatalog für Anschlussrehabilitation (AHB). 2017

1138. Rahmenempfehlungen zur ambulanten onkologischen Rehabilitation. 2004
1139. Strukturqualität von Reha-Einrichtungen - Anforderungen der Deutschen Rentenversicherung. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. 2014
1140. Anforderungsprofil für eine stationäre Einrichtung zur onkologischen Rehabilitation Erwachsener. 2018
1141. Mishra S, Scherer R, Snyder C, Geigle P, Berlanstein D, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD008465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895974/>
1142. Bourke L, Homer K, Thaha M, Steed L, Rosario D, Robb K, et al. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2014;110(4):831-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24335923/>
1143. Rock C, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya K, Schwartz A, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(4):243-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539238/>
1144. Mishra S, Scherer R, Geigle P, Berlanstein D, Topaloglu O, Gotay C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD007566. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895961/>
1145. Scott D, Mills M, Black A, Cantwell M, Campbell A, Cardwell C, et al. Multidimensional rehabilitation programmes for adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3):CD007730. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543556/>
1146. de Boer A, Taskila T, Tamminga S, Feuerstein M, Frings-Dresen M, Verbeek J. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD007569. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405010/>
1147. Croese A, Lonie J, Trollope A, Vangaveti V, Ho Y. A meta-analysis of the prevalence of Low Anterior Resection Syndrome and systematic review of risk factors. *Int J Surg*. 2018;56:234-241. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29936195/>
1148. Emmertsen Kea. Functional results after treatment for rectal cancer. *Journal of Coloproctology*. 2014;34(01):055. URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1016/j.jcol.2014.02.004>
1149. Rosen H, Sebesta C, Sebesta C. Management of Low Anterior Resection Syndrome (LARS) Following Resection for Rectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36765736/>
1150. Wang L, Langlais C, Kenfield S, Van Loon K, Laffan A, Atreya C, et al. Quality of life among colorectal cancer survivors participating in a pilot randomized controlled trial of a web-based dietary intervention with text messages. *Support Care Cancer*. 2023;31(3):155. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36763183/>
1151. Park I, Lee J, Kye B, Oh H, Cho Y, Kim Y, et al. Effects of Probiotics on the Symptoms and Surgical Outcomes after Anterior Resection of Colon Cancer (POSTCARE): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Med*. 2020;9(7): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32664289/>
1152. Liu W, Xia H. The Association Between Dietary Intake and Improvement of LARS Among Rectal Cancer Patients After Sphincter-Saving Surgery-A Descriptive Cohort Study. *Front Surg*. 2022;9:892452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35662817/>

1153. Visser W, Te Riele W, Boerma D, van Ramshorst B, van Westreenen H. Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: a systematic review. *Ann Coloproctol*. 2014;30(3):109-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999460/>
1154. Norton C, Cody J, Hosker G. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD002111. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855987/>
1155. Kuo L, Lin Y, Lai C, Lin Y, Huang Y, Hu C, et al. Improvement of fecal incontinence and quality of life by electrical stimulation and biofeedback for patients with low rectal cancer after intersphincteric resection. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(8):1442-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838018/>
1156. Zhang Z, Cheng Y, Ju J, Shen W, Pan Z, Zhou Y. Analysis of the efficacy of biofeedback for faecal incontinence after surgery for anorectal malformation. *Ann Med*. 2022;54(1):2385-2390. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36039487/>
1157. Martellucci J, Sturiale A, Bergamini C, Boni L, Cianchi F, Coratti A, et al. Role of transanal irrigation in the treatment of anterior resection syndrome. *Tech Coloproctol*. 2018;22(7):519-527. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083782/>
1158. Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD004323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235607/>
1159. Rao S, Valestin J, Brown C, Zimmerman B, Schulze K. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):890-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20179692/>
1160. Cazemier M, Felt-Bersma R, Mulder C. Anal plugs and retrograde colonic irrigation are helpful in fecal incontinence or constipation. *World J Gastroenterol*. 2007;13(22):3101-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17589927/>
1161. Trahms L. Auflösung von Tabletten im Magen-Darm-Trakt wird sichtbar. *PTBnews*. 2005; URL: <https://www.ptb.de/cms/presseaktuelles/zeitschriften-magazine/ptb-news/ptb-news-ausgaben/archivederptb-news/news05-1/aufloesung-von-tabletten-im-magen-darm-trakt-wird-sichtbar.html>
1162. Emmertsen K, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2012;255(5):922-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22504191/>
1163. Norton C, Cody J. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD002111. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786479/>
1164. Etzioni DA, El-Khoueiry AB, Beart RW. Rates and predictors of chemotherapy use for stage III colon cancer: a systematic review. *Cancer*. 2008;113:3279-89. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951522>
1165. Grothey A, Kellermann L, Schmoll HJ. [Deficits in management of patients with colorectal carcinoma in Germany Results of multicenter documentation of therapy algorithms]. *Med Klin (Munich)*. 2002;97:270-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12078387
1166. von der Schulenburg JM, Prenzler A, Schurer W. Cancer management and reimbursement aspects in Germany: an overview demonstrated by the case of colorectal cancer. *Eur J Health Econ*. 2010;10 Suppl 1:S21-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012133>

1167. Adler G, Seufferlein T. [Hope and disappointment in cancer medicine]. Z Arztl Fortbild Qualitatssich. 2007;101:287-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711253>
1168. Harrison JD, Young JM, Price MA, Butow PN, Solomon MJ. What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. Support Care Cancer. 2009;17:1117-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19319577>
1169. Lewis R, Neal RD, Williams NH, France B, Wilkinson C, Hendry M, et al. Nurse-led vs conventional physician-led follow-up for patients with cancer: systematic review. J Adv Nurs. 2009;65:706-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19278415>
1170. Howell DM, Sussman J, Wiernikowski J, Pyette N, Bainbridge D, O'Brien M, et al. A mixed-method evaluation of nurse-led community-based supportive cancer care. Support Care Cancer. 2008;16:1343-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18335260>
1171. Ouwens M, Hulscher M, Hermens R, Faber M, Marres H, Wollersheim H, et al. Implementation of integrated care for patients with cancer: a systematic review of interventions and effects. Int J Qual Health Care. 2009;21:137-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147593>
1172. Jahn P, Renz P, Stukenkemper J, Book K, Kuss O, Jordan K, et al. Reduction of chemotherapy-induced anorexia, nausea, and emesis through a structured nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. Support Care Cancer. 2009;17:1543-52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19629539>
1173. Jahn P, Kitzmantel M, Renz P, Kukk E, Kuss O, Thoke-Colberg A, et al. Improvement of pain related self management for oncologic patients through a trans institutional modular nursing intervention: protocol of a cluster randomized multicenter trial. Trials. 2010;11:29. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307262>
1174. Chen RC, Mamon HJ, Chen YH, Gelman RS, Suh WW, Talcott JA, et al. Patient-reported acute gastrointestinal symptoms during concurrent chemoradiation treatment for rectal cancer. Cancer. 2010;116:1879-86. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166212>
1175. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol. 2006;24:3535-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>
1176. Ng K, Meyerhardt JA, Chan JA, Niedzwiecki D, Hollis DR, Saltz LB, et al. Multivitamin use is not associated with cancer recurrence or survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol. 2010;28:4354-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805450>
1177. Stumpf C, Rieger S, Fischer IU, Schietzel M. Retrospektive Untersuchung zur Therapie mit Mistelextrakten bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Dtsch Zschr Onkol. 2007;39:12-22
1178. Tie J, Cohen J, Lo S, Wang Y, Li L, Christie M, et al. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: Individual patient pooled analysis of three cohort studies. Int J Cancer. 2021;148(4):1014-1026. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984952/>
1179. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004;96:261-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14970275, <http://jnci.oxfordjournals.org/content/96/4/261.full.pdf>

1180. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. 2009.
1181. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) e.V., Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V.). Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 4.0. 2025; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2025__Version_4.0.pdf%20
1182. Leitlinienreport v3.0

Versionsnummer: 3.0

Erstveröffentlichung: 01/1999

Überarbeitung von: 09/2025

Nächste Überprüfung geplant: 05/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online