

# Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Version 2.1 – Januar 2019  
AWMF-Registernummer: 021/007OL

## Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Informationen zum Leitlinienreport .....</b>    | <b>7</b>  |
| 1.1.      | Autoren des Leitlinienreports .....                | 7         |
| 1.2.      | Herausgeber .....                                  | 7         |
| 1.3.      | Federführende Fachgesellschaft .....               | 7         |
| 1.4.      | Finanzierung der Leitlinie .....                   | 7         |
| 1.5.      | Kontakt .....                                      | 7         |
| 1.6.      | Zitierweise des Leitlinienreports .....            | 7         |
| 1.7.      | Dokumente zur Leitlinie .....                      | 8         |
| 1.8.      | Verwendete Abkürzungen .....                       | 9         |
| <b>2.</b> | <b>Geltungsbereich und Zweck .....</b>             | <b>11</b> |
| 2.1.      | Adressaten .....                                   | 11        |
| 2.2.      | Zielsetzung .....                                  | 11        |
| 2.3.      | Gültigkeitsdauer der Leitlinie .....               | 11        |
| <b>3.</b> | <b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....</b>  | <b>12</b> |
| 3.1.      | Koordination und Redaktion .....                   | 12        |
| 3.2.      | Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren .....    | 12        |
| 3.3.      | Patientenbeteiligung .....                         | 18        |
| 3.4.      | Methodische Begleitung .....                       | 18        |
| <b>4.</b> | <b>Fragestellungen und Gliederung .....</b>        | <b>19</b> |
| 4.1.      | Gliederung .....                                   | 19        |
| 4.2.      | Schlüsselfragen/ Themen der Aktualisierungen ..... | 21        |
| 4.2.1.    | Aktualisierung 2017 .....                          | 21        |
| 4.2.2.    | Aktualisierung 2013 .....                          | 27        |
| <b>5.</b> | <b>Methodik .....</b>                              | <b>35</b> |
| 5.1.      | Evidenzbasierung Version 2 (2015-2017) .....       | 35        |
| 5.1.1.    | Leitlinienrecherche .....                          | 35        |
| 5.1.2.    | Leitlinienbewertung .....                          | 35        |
| 5.1.3.    | Eingeschlossene Quellleitlinien .....              | 35        |
| 5.1.4.    | Literaturrecherchen .....                          | 36        |
| 5.2.      | Evidenzbasierung Version 1 (2010-2013) .....       | 36        |
| 5.2.1.    | Suchebene 1 .....                                  | 37        |
| 5.2.1.1.  | Auswahl der Leitlinien .....                       | 37        |
| 5.2.1.2.  | Leitlinienbewertung .....                          | 38        |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 5.2.1.3.   | Weitere genutzte Leitlinien .....   | 40        |
| 5.2.1.4.   | Adaptierungsprozess .....   | 40        |
| 5.2.2.   | Suchebene 2 .....   | 40        |
| 5.2.3.   | Suchebene 3 .....   | 41        |
| 5.2.3.1.   | Recherche .....   | 41        |
| 5.2.3.2.   | Auswahl der Evidenz .....   | 42        |
| 5.2.3.3.   | Bewertung der Evidenz .....   | 43        |
| 5.2.3.4.   | Evidenzsynthese .....   | 43        |
| 5.3.   | Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung .....  | 44        |
| 5.3.1.   | Formales Konsensusverfahren .....   | 44        |
| 5.3.1.1.   | Konsensuskonferenzen .....  | 44        |
| 5.3.1.2.   | Empfehlungsgraduierung .....  | 48        |
| 5.3.1.3.   | Konsensusstärke .....   | 49        |
| 5.3.2.   | Darstellung der Kernaussagen im Leitlinientext .....  | 50        |
| <b>6.</b>  | <b>Qualitätsindikatoren .....</b>   | <b>51</b> |
| 6.1.   | Primäre Ableitung von Qualitätsindikatoren in 2012 .....  | 51        |
| 6.2.   | Aktualisierung der Qualitätsindikatoren 2017 .....  | 54        |
| 6.2.1.   | Bestandsaufnahme .....  | 54        |
| 6.2.2.   | Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI) .....                           | 55        |
| 6.2.3.   | Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung) .....   | 55        |
| 6.2.4.   | Bewertung .....   | 56        |
| 6.2.5.   | Telefonkonferenz .....  | 57        |
| <b>7.</b>  | <b>Externe Begutachtung und Verabschiedung .....</b>  | <b>58</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Redaktionelle Unabhängigkeit und Interessenkonflikte .....</b>   | <b>58</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Verbreitung und Implementierung .....</b>  | <b>59</b> |
| <b>10.</b>   | <b>Amendment 2018 .....</b>   | <b>60</b> |
| 10.1.  | Methodisches Vorgehen .....   | 60        |
| 10.2.  | Formale Konsensusfindung .....  | 60        |
| <b>11.</b>   | <b>Ausblick .....</b>   | <b>60</b> |
| <b>12.</b>   | <b>Literaturrecherchen .....</b>  | <b>62</b> |
| 12.1.  | Recherchestrategie / Evidenztabelle .....   | 62        |
| 12.1.1.  | Kapitel 3 (Prävention asymptomatische Bevölkerung) – Version 1 (2013) .....                                     | 62        |
| 12.1.1.1.  | Suchebene 2: Meta-Analysen .....  | 63        |
| 12.1.1.2.  | Suchebene 3: Primärliteratur .....  | 64        |
| Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche ..... |   | 64        |
| 12.1.1.3.  | Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch Nahrungszubereitung (Fast-food/ Fette) beeinflusst? ..... | 65        |
| 12.1.1.4.  | Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Aufnahme von Acrylamid beeinflusst? .....             | 68        |

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| 12.1.1.5.  | Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Einnahme von Magnesium beeinflusst? .....   | 70  |
| 12.1.1.6.  | Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Einnahme von Selen beeinflusst? .....   | 72  |
| 12.1.1.7.  | Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Einnahme von Folsäure beeinflusst? .....  | 77  |
| 12.1.1.8.  | Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Einnahme von COX-2 Inhibitoren beeinflusst? .....   | 80  |
| 12.1.2.    | Recherchestrategie Kapitel 5 (Risikogruppen) .....  | 83  |
| 12.1.3.    | Recherchestrategie Kapitel 6 (Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement) – Version 2 (2017) .....  | 83  |
| 12.1.3.1.  | Schlüsselfrage: <i>Wann ist eine lokale Therapie eines Polypenkarzinoms ausreichend?</i> .....  | 83  |
| 12.1.3.2.  | Schlüsselfrage: Wie ist die Detektionsrate einer Neoplasie nach endoskopischer Abtragung serratierter Läsionen? .....   | 97  |
| 12.1.3.3.  | Schlüsselfrage: Wie beeinflusst das Ergebnis der Kontrollkoloskopie nach Polypektomie die Intervalle der Folgekoloskopien? .....  | 103 |
| 12.1.4.    | Recherchestrategie Kapitel 7 Präoperative Diagnostik und Chirurgie – Version 1 (2013) ...   | 113 |
| 12.1.4.1.  | Suchebene 2: Meta-Analysen .....  | 114 |
| 12.1.4.2.  | Suchebene 3: Primärliteratur .....  | 114 |
| 12.1.4.3.  | Schlüsselfrage: Welche der folgenden Rekonstruktions-Verfahren sollten bei der tiefen anterioren Rektumresektion eingesetzt werden: Bildung eines J-Pouch/ Bildung einer transversen Coloplastik/ Seit-zu-End-Anastomose? ..... | 118 |
| 12.1.4.4.  | Schlüsselfrage: Technik der abdominoperinealen Rektumexstirpation und Defektdeckung bei Rektumkarzinomen inkl. plastischer Deckung .....  | 123 |
| 12.1.4.5.  | Schlüsselfrage: Verfahrenswahl zur Exstirpation vs Kontinenterhalt nach neoadjuvanter Therapie abhängig von der ursprünglichen Einschätzung oder einer Reevaluation? .....  | 131 |
| 12.1.4.6.  | Schlüsselfrage: Was ist die Rolle der laparoskopischen Chirurgie in der Behandlung des Rektumkarzinoms? .....   | 135 |
| 12.1.4.7.  | Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert der laparoskopischen Chirurgie in der Behandlung des Kolonkarzinoms? .....  | 136 |
| 12.1.4.8.  | Schlüsselfrage: Sollen simultane Lebermetastasen synchron oder metachron reseziert werden? .....  | 147 |
| 12.1.4.9.  | Schlüsselfrage: Wie ist das Vorgehen bei ausgedehnter Fernmetastasierung und asymptomatischem Primärtumor? .....  | 152 |
| 12.1.4.10. | Schlüsselfrage: Behandlung der Peritonealkarzinose → HIPEC und Peritonektomie: Indikation und Technik.....  | 157 |
| 12.1.4.11. | Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert von Endosonographie, CT und MRT beim prätherapeutischen lokalen Staging des Rektumkarzinoms?.....   | 167 |
| 12.1.4.12. | Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert bildgebender Verfahren (CT, MRT, Endosonographie, PET, andere) beim Rektumkarzinom zum Restaging nach erfolgter Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie? .....                            | 180 |
| 12.1.4.13. | Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert des PET-CT zur Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms? .....   | 191 |
| 12.1.4.14. | Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert des PET/ PET-CT vor einer Metastasenresektion? .....  | 201 |
| 12.1.5.    | Recherchestrategie Kapitel 8 Adjuvante und neoadjuvante Therapie – Version 2 (2017) ...   | 206 |
| 12.1.5.1.  | Schlüsselfrage: Bis zu welchem Alter soll eine Oxaliplatin-haltige oder Capecitabine adjuvante Therapie im Stadium III eingesetzt werden?.....  | 206 |
| 12.1.5.2.  | Schlüsselfrage: Wie ist der Einfluss eines nachgewiesenen Defekts des Mikrosatelliten-Reparatur-Systems (MSI) auf die Effektivität einer adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom?“ .....   | 215 |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 12.1.5.3.  | Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert von FOLFOX und Fluoropyrimidinen in der adjuvanten Therapie von Stadium II Kolonkarzinomen? .....   | 223        |
| 12.1.5.4.  | Schlüsselfrage: Wie ist der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie vor (oder nach) Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom?.....   | 229        |
| 12.1.5.5.  | Schlüsselfrage: Welcher zeitliche Abstand sollte zwischen Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie oder der Kurzzeit-Radiotherapie und der Operation eingehalten werden? .....   | 233        |
| 12.1.5.6.  | Schlüsselfrage: Welche Systemtherapie soll im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom eingesetzt werden?.....   | 238        |
| 12.1.5.7.  | Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert anderer Kombinationstherapien in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms?.....   | 247        |
| 12.1.5.8.  | Schlüsselfragen: Bis zu welchem zeitlichen Abstand nach einer Operation sollte eine adjuvante Chemotherapie begonnen werden? Mit welchem Risiko ist ein verzögerter Beginn einer adjuvanten Chemotherapie verbunden?..... | 254        |
| 12.1.6.    | Recherchen zum Kapitel Kapitel 9 Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation – Version 2 (2017).....   | 261        |
| 12.1.6.1.  | Schlüsselfrage: Welchen Nutzen hat eine neoadjuvante / adjuvante Chemotherapie bei resektablen Lebermetastasen?.....  | 261        |
| 12.1.6.2.  | Schlüsselfrage: Kann eine Kombinationstherapie nach Tumoransprechen pausiert oder deeskaliert werden?.....  | 272        |
| 12.1.6.3.  | Schlüsselfrage Wann sollte FOLFOXIRI eingesetzt werden? .....   | 276        |
| 12.1.6.4.  | Schlüsselfrage: Ist eine Kombinationstherapie von einem EGFR-Ak und VEGF-pathway Inhibitor sinnvoll?.....   | 280        |
| 12.1.6.5.  | Schlüsselfrage: Müssen bei einer Leberresektion nach Chemotherapie auch die Segmente mit nicht mehr nachweisbaren Metastasen reseziert werden?.....   | 284        |
| 12.1.6.6.  | Schlüsselfrage: Wie ist der Nutzen von TAS-102 bei KRK im fortgeschrittenen Stadium? .....  | 292        |
| 12.1.7.    | Recherchestrategie Kapitel 10 Nachsorge – Version 1 (2013).....   | 295        |
| 12.1.7.1.  | Suchebene 2: Meta-Analysen .....  | 296        |
| 12.1.7.2.  | Suchebene 3: Primärliteratur .....  | 297        |
| 12.1.7.3.  | Schlüsselfrage: Wie hoch ist die Effektivität einer Nachsorge und der Nachsorgemethoden?.....   | 298        |
| 12.1.7.4.  | Schlüsselfrage: Hat die Bildgebung der Lunge eine Bedeutung bei der Nachsorge? .  | 301        |
| 12.1.7.5.  | Schlüsselfrage: Wie oft sollten Koloskopien im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden? .....  | 316        |
| 12.1.7.6.  | Schlüsselfrage: Hat das PET/PET-CT eine Bedeutung bei der Nachsorge .....   | 333        |
| 12.1.7.7.  | Schlüsselfrage: Nachsorge -Reha (Physical activity).....  | 336        |
| <b>13.</b> | <b>Anhänge.....</b>   | <b>339</b> |
| 13.1.      | Recherche nach nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren zum KRK .....  | 339        |
| 13.1.1.    | Rechercheauftrag .....  | 339        |
| 13.1.2.    | Recherchestrategien .....   | 340        |
| 13.1.3.    | Rechercheergebnisse .....   | 345        |
| 13.1.4.    | Publikationen.....  | 356        |
| 13.2.      | Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2009).....   | 358        |
| 13.3.      | Interessenkonflikterklärungen .....   | 361        |
| <b>14.</b> | <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>   | <b>379</b> |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| <b>15. Tabellenverzeichnis.....</b>  | <b>379</b> |
| <b>16. Literaturverzeichnis.....</b> | <b>381</b> |

# 1. Informationen zum Leitlinienreport

Der Report bezieht sich auf die Aktualisierungen der Leitlinie von 2011/2012 (Version 1) bis 2018 (Version 2.1) im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie.

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

C. Pox, S. Wesselmann, J. Thurn, A. Giuliani, W. Schmiegel

## 1.2. Herausgeber

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

## 1.3. Federführende Fachgesellschaft

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



Steuerungsgruppe für Planung und Durchführung über DGVS:  
Univ.-Prof. Dr. Wolff Schmiegel  
PD Dr. Christian P. Pox

## 1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.

## 1.5. Kontakt

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

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Leitlinienreport, Version 2.1, 2019 AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>, [abgerufen am: TT.MM.JJJJ]

## 1.7. Dokumente zur Leitlinie

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Kurzversion
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport (dieses Dokument)
- Externer Evidenzberichte bzw. Publikationen (Vorsorge, Früherkennung, präoperative Diagnostik, Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation: Analyse zum Einsatz von Angiogenesehemmern und anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem KRK)
- Englischsprachige Versionen

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten frei zugänglich:

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>)
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))
- DGVS (<https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/kolorektales-karzinom/>)

Die Langversion dieser Leitlinie wurde außerdem in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht [1].

Eine flächendeckende Verbreitung dieser evidenzbasierten, aktuellen Verhaltensempfehlungen ist insbesondere für die Steigerung der Qualität bei Patienteninformation und -versorgung notwendig. Mit Hilfe standardisierter Methoden wurden von den Empfehlungen Qualitätsindikatoren abgeleitet. Diese dienen neben der Implementierung in erster Linie der Qualitätssicherung und -steigerung der patientenrelevanten Prozesse.



## 1.8. Verwendete Abkürzungen

| Abkürzung  | Erläuterung                                      |
|------------|--|
| APE        | abdominoperineal excision                        |
| APR        | abdominoperineal resection                       |
| AR         | anterior resection                               |
| ASS        | Acetylsalicylsäure                               |
| BMI        | Body Mass Index                                  |
| CC         | Colon Cancer                                     |
| CI         | Confidence Interval                              |
| CJP        | Colonic J-Pouch                                  |
| CMI        | Circumferential Margin Involvement               |
| CT         | Computer Tomography                              |
| CTC        | CT-Kolonographie                                 |
| CTV        | Klinisches Zielvolumen                           |
| CRC        | Colorectal Carcinoma                             |
| CRM        | circumferential resection margin                 |
| CU         | Colitis Ulcerosa                                 |
| EUS        | Endoluminal Ultrasound                           |
| FAP        | Familiäre Adenomatöse Polyposis                  |
| FFQ        | Food Frequency Questionnaire                     |
| FOBT       | Fecal Occult Blood Test                          |
| FU         | Follow Up  |
| GTV        | Gross tumor volume                               |
| HALS       | Hand Assisted Laparoscopic Surgery               |
| HNPCC      | hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis |
| HR         | Hazard Ratio                                     |
| iFOBT/ FIT | Immunologischer FOBT                             |
| IGAM       | inferior gluteal artery myocutaneous             |
| IHC        | Immunhistochemischen Untersuchung                |
| KRK        | Kolorektales Karzinom                            |
| LITT       | Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie    |
| LL         | Leitlinie  |
| LoE        | Level of Evidence                                |
| LRA        | Low Colo-rectal Anastomosis                      |
| MDCT       | Multidetector CT                                 |
| MSA        | Mikrosatellitenanalyse                           |

| Abkürzung | Erläuterung                              |
|-----------|--|
| MSI       | Mikrosatelliteninstabilität              |
| MSI-H     | Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)  |
| MSI-L     | Mikrosatelliteninstabilität gering (low) |
| MSS       | Mikrosatellitenstabilität                |
| NPV       | Negative Predictive Value                |
| OR        | Odds Ratio                               |
| PET       | Positron Emission Tomography             |
| PJS       | Peutz-Jeghers-Syndrom                    |
| PPV       | Positive Predictive Value                |
| PTV       | Planungszielvolumen                      |
| RAM       | rectus abdominus                         |
| RC        | Rectal Cancer                            |
| RCT       | Randomisierte, kontrollierte Studie      |
| RFA       | Radiofrequenzablation                    |
| RR        | Relative Risk                            |
| SCA       | Straight Coloanal Amastomosis            |
| SIRT      | Selective Internal Radiation Therapy     |
| SR        | Systematische Übersichtsarbeit           |
| SRRE      | Summary Relative Risk Estimate           |
| STE       | Side To End                              |
| (T)CP     | (Transverse) Coloplasty                  |
| TME       | Totale Mesorektumexzision                |
| TRUS      | Transrectal US                           |
| US        | Ultrasonography                          |

## 2. Geltungsbereich und Zweck

### 2.1. Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich vorrangig an Ärztinnen und Ärzte, die in der Prävention und Behandlung des KRK im ambulanten und stationären Sektor tätig sind.

Darüber hinaus soll sie Kooperationspartner der Ärzteschaft (Fachbereiche im Gesundheitswesen), Berufsverbänden, 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.

### 2.2. Zielsetzung

Das Kolorektale Karzinom (KRK) ist mit über 64.000 Neuerkrankungen und ca. 26.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren. 1999 wurde erstmalig von der DGVS in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft eine S3-Leitlinie für das KRK veröffentlicht, die flächendeckend eine standardisiert hochwertige Patientenversorgung auf dem Boden evidenzbasierter Medizin erreichen sollte. Um die Empfehlungen auf dem neuesten Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse zu halten, wird die Leitlinie seitdem in enger Zusammenarbeit mit der AWMF regelmäßig aktualisiert (siehe Tabelle 3)

### 2.3. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen der gesamten Leitlinie, bei dringendem Änderungsbedarf können einzelne Empfehlungen/Themen überarbeitet werden.

In den Empfehlungskästen ist jeweils das Datum der letzten Überarbeitung (2008, 2013, 2017, 2018) aufgeführt.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die Leitlinienkoordination adressiert werden:

Leitlinienkoordination: PD Dr. Christian P. Pox

Leitliniensekretariat  
Medizinische Klinik der Ruhr-Universität Bochum  
Knappschaftskrankenhaus  
In der Schornau 23-25  
44892 Bochum  
[meduni-kkh@rub.de](mailto:meduni-kkh@rub.de)

## 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### Redaktioneller Hinweis:

Dieser Leitlinienreport bezieht sich ausschließlich auf die Aktualisierungen der Jahre 2012-2018 der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom.

### 3.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. Wolff Schmiegel (Bochum) und PD. Dr. Christian Pox (Bremen)

Leitliniensekretariat: Jutta Thurn (Bochum)

### 3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

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**

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen   | Mandatsträger/beteiligte Experten  |
|--|--|
| Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ in der DKG (ASORS) | J. Körber*, R. Caspari (Vertr.) <sup>***</sup> , H. Link*  |
| Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)   | H. Barlag <sup>***</sup>   |
| Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)   | P. Heußner   |
| Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)  | M. Geissler <sup>***</sup> , R.-D. Hofheinz <sup>***</sup> , S. Stintzing <sup>***</sup> , V. Heinemann <sup>***</sup><br>D. Arnold <sup>***</sup> , S. Hegewisch-Becker <sup>***</sup> , C.-H. Köhne <sup>***</sup> |
| Arbeitsgemeinschaft Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)                     | M. Landenberger*   |
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie in der DKG (AOP)   | G. Baretton*   |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen  | Mandatsträger/beteiligte Experten   |
|---|---|
| Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie in der DKG (OPH)                               | M. Höckel***  |
| Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRIO) | J. Hübner**   |
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)                              | H. A. Wolff***  |
| Arbeitsgemeinschaft Bildgebung und Radioonkologie in der DKG (ABO)                        | J. Menke***   |
| Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng)                       | A. Theilmeier*, B. Bokemeyer**  |
| Bundesverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO)        | M. J. Eckart***   |
| Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)  | C. Wittekind**  |
| Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Colo-Proktologie in der DGAV (CACP)                  | S. Post**   |
| Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Minimal Invasive Chirurgie in der DGAV (CAMIC)       | M. Walz**   |
| Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie in der DGAV (CAO-V )                       | H.-R. Raab***, H. Lang*, J. Weitz**, M. Sailer**  |
| Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie in der DKG (CAO)                               | C. T. Germer***   |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)                         | A. Glitsch***, C. T. Germer***, W. Hohenberger**, M. Anthuber**, W. Bechstein**, K-W. Jauch**, K-H. Link**, H-R. Raab** |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen  | Mandatsträger/beteiligte Experten  |
|---|--|
| Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)                      | J.-F. Chenot***, G. Egidi (Vertr)***   |
| Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)  | W. Hohenberger***, H.-R. Raab***   |
| Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)  | S. C. Bischoff**, J. Ockenga**, W. Scheppach**   |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)                                  | M. Geissler***, R.-D. Hofheinz***, S. Stintzing***, V. Heinemann***, D. Arnold***, S. Hegewisch-Becker***, C.-H. Köhne***, M. Heike**, T. Höhler** |
| Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)  | N. Rahner**, J. Epplen**   |
| Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)   | T. Seufferlein***, J.F. Riemann**  |
| Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) | P. L. Pereira***   |
| Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)                  | S. Holdenrieder***, M. Neumaier***, C. Wagener**   |
| Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)   | W. Hohenberger***  |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)  | H. Amthauer***, K. Scheidhauer**, H. Ahmadzadehfar***  |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)  | A. Tannapfel*, A. Jung***, T. Kirchner*, P. Schirmacher***, G. Baretton*, C. Wittekind**   |
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)  | C. Rödel*, W. Budach***, H. Schmidberger***, R. Sauer**  |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen  | Mandatsträger/beteiligte Experten  |
|---|--|
| Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)                          | J. Körber***   |
| Deutsche Gesellschaft Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) | R. Kiesslich***, W. Schmitt***, F. Kolligs*, H. Neuhaus***, C. Pox*, T. Rösch***, J. Trojan***, R. Porschen*, G. Folprecht***, U. Graeven*, M. Ebert***, W. Schmiegel*, T. Seufferlein***, J.F. Riemann**, S. C. Bischoff**, J. Ockenga**, W. Scheppach**, A. Sieg**, K. Schulmann**, B. Bokemeyer**, U. Melle**, A. Reinacher-Schick**, A. Holstege** |
| Deutsche Morbus Crohn/Colitis Ulcerosa Vereinigung (DCCV)                               | C. Witte**   |
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)  | A. Schreyer***, T. J. Vogl*, C. Stroszczynski (Vertr)***, H-J. Brambs**, P. L. Pereira**   |
| Deutscher Hausärzterverband (HÄV)   | P. Engeser**   |
| Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)  | H.Brenner**, P. Lux**  |
| Felix-Burda-Stiftung  | C. Maar**  |
| Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA)     | S. Ludt**  |
| Stiftung Lebensblicke   | J.F. Riemann**   |
| Vereinigung für Stomaträger und für Menschen mit Darmkrebs (Deutsche ILCO)              | M. Hass*   |
| Zentralinstitut der Kassenärztlichen Versorgung in der BRD (ZI)                         | L. Altenhofen**  |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen   | Mandatsträger/beteiligte Experten |
|--|-----------------------------------|
| <p>Zeitraum der Beteiligung</p> <p>* = 2011-2018 (Version 1 und 2);<br/>** = 2011-2012 (Version 1)<br/>*** = 2013-2018 (Version 2)</p> |                                   |

Darüber hinaus wurde die Aktualisierung der Leitlinie 2017 in Zusammenarbeit mit der DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin) vorgenommen.



**Tabelle 2: Mitglieder der Arbeitsgruppen**

| Arbeitsgruppe  | Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter fett markiert)   |
|--|--|
| Kapitel 3:<br>Prävention asymptotische Bevölkerung   | <b>J.F. Riemann</b> , S. C. Bischoff, F. Kolligs, J. Ockenga, W. Scheppach   |
| Kapitel 4:<br>Früherkennung/ Vorsorge asymptotische Bevölkerung                            | <b>C. Pox, A. Sieg</b> , L. Altenhofen, H-J. Brambs, H. Brenner, P. Engeser, A. Theilmeier   |
| Kapitel 5:<br>Risikogruppen  | <b>N. Rahner, K. Schulmann</b> , G. Baretton, B. Bokemeyer, J. Epplen, U. Melle, R. Porschen, J. Weitz, C. Witte   |
| Kapitel 6:<br>Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement                               | <b>T. Rösch, W. Schmitt</b> , G. Baretton, A. Glitsch, R. Kiesslich, F. Kolligs, H. Neuhaus, C. Pox, A. Schreyer, A. Tannapfel, A. Theilmeier, J. Trojan   |
| Kapitel 7:<br>Präoperative Diagnostik und Chirurgie  | <b>W. Hohenberger, S. Post</b> , M. Anthuber, W. Bechstein, U. Graeven, M. Hass, M. Heike, K-W. Jauch, T. Kirchner, H. Lang, K-H. Link, P. Pereira, H-R. Raab, A. Reinacher-Schick, C. Rödel, M. Sailer, R. Sauer, K. Scheidhauer, A. Tannapfel, T. Vogl, C. Wagener, M. Walz, C. Wittekind  |
| Kapitel 8:<br>Adjuvante und neoadjuvante Therapie  | <b>C. Rödel, R. Porschen</b> , W. Budach, G. Folprecht, M. Geissler, R.-D. Hofheinz, W. Hohenberger, S. Holdenrieder, J. Körber, J. Menke, H.-R. Raab, H. Schmidberger, S. Stintzing   |
| Kapitel 9:<br>Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation | <b>V. Heinemann, U. Graeven</b> , H. Amthauer, D. Arnold, R. Caspari, J.-F. Chenot, M. Ebert, M. J. Eckart, G. Egidi, C. T. Germer, M. Hass, S. Hegewisch-Becker, M. Höckel, A. Jung, T. Kirchner, C.-H. Köhne, M. Landenberger, H. Lang, H. Link, M. Neumaier, P. L. Pereira, P. Schirmacher, W. Schmiegel, T. Seufferlein, C. Stroszczyński, T. J. Vogl, H. A. Wolff |
| Kapitel 10:<br>Nachsorge   | <b>A. Holstege</b> , P. Heußner, T. Höhler, J. Hübner, J. Körber, M. Landenberger, H. Link   |
| Qualitätsindikatoren   | <b>S. Wesselmann</b> , T. Langer, H. Ahmadzadehfar, D. Arnold, G. Baretton, H. Barlag, M. Ebert, M. Hass, V. Heinemann, W. Hohenberger, T. Kirchner, C.H. Köhne, F. Kolligs, M. Nothacker  |

### 3.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Frau Maria Hass (Deutsche ILCO) sowie Christine Witte (DCCV) waren an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

### 3.4. Methodische Begleitung

durch das Leitlinienprogramm Onkologie

- Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF), Marburg (2011/2012)
- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF), Berlin (2013-2018)
- Dr. Markus Follmann, MPH MSc (DKG), Berlin (2011-2018)
- Dipl. Soz.Wiss. Thomas Langer (DKG), Berlin (2013-2018)

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. Barbara Buchberger, MPH, Laura Krabbe, M.A., Dr. Beate Lux, MPH (Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement GmbH): Evidenzbericht für Version 2, siehe Kapitel 1.7)
- Dr. med. Simone Wesselmann, MBA (Aktualisierung der Qualitätsindikatoren)
- Dr. Barbara Buchberger, Dr. Romy Heymann (Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement): Evidenzbericht für Version 1, siehe Kapitel 1.7)
- Dr. Michaela Eikermann, Christoph Mosch, Thomas Jaschinski, Monika Becker (Institut für Forschung in der Operativen Medizin [IFOM]): Evidenzbericht für Version 1, siehe Kapitel 1.7)

## 4. Fragestellungen und Gliederung

### 4.1. Gliederung

Die Leitlinie ist in acht Themen gegliedert (siehe Tabelle 3). Zu Beginn der Aktualisierungsprozesse wurden zu den Kapiteln, die jeweils aktualisiert werden sollten, von der Leitliniegruppe entweder Schlüsselfragen zu Themen definiert, die bisher noch nicht adressiert waren oder zu den bestehenden Aussagen (Empfehlungen/Statements) die Art der Überarbeitung (zur Erläuterung siehe Tabelle 4) konsentiert. Die Ergebnisse dieser Abstimmungsprozesse sind in den Tabellen in Kapitel 4.2 dokumentiert.

**Tabelle 3: Themenübersicht und Überarbeitungshistorie**

| Kapitel    | Thema/Bezeichnung   | Jahr der letzten Überarbeitung |
|------------|---|--------------------------------|
| Kapitel 3  | Prävention asymptotische Bevölkerung  | 2011/ 12                       |
| Kapitel 4  | Früherkennung/ Vorsorge asymptotische Bevölkerung                             | 2011/ 12                       |
| Kapitel 5  | Risikogruppen   | 2011/ 12                       |
| Kapitel 6  | Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement                                | 2017                           |
| Kapitel 7  | Präoperative Diagnostik und Chirurgie   | 2011/ 12                       |
| Kapitel 8  | Adjuvante und neoadjuvante Therapie<br>Kapitel: Dauer der adjuvanten Therapie | 2017*<br>Amendent 2018         |
| Kapitel 9  | Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation  | 2017 *                         |
| Kapitel 10 | Nachsorge   | 2011/ 12                       |

\* einzelne Kapitel aus VI und VII wurden in 2011/2012 überarbeitet

**Tabelle 4: Erläuterung der Bearbeitungsarten für die Schlüsselfragen**

| Art der Recherche                       | Erklärung   | In der Leitlinie                        |
|---|---|---|
| Leitlinienadaptation                    | Systematische Literatursuche<br>Inhalt wird wörtlich übernommen   | Evidenzbasierte<br>Empfehlung/Statement |
| De Novo                                 | Systematische Literatursuche ohne<br>zeitliche Begrenzung<br>Ergebnisse in Evidenztabelle extrahiert                                      | Evidenzbasierte<br>Empfehlung/Statement |
| Evidenz aus<br>Aktualisierungsrecherche | Recherche mit eingeschränktem<br>Zeitintervall (ab 2003, entsprechend<br>dem Endpunkt der de novo-Suche für<br>die letzte Aktualisierung) | Evidenzbasierte<br>Empfehlung/Statement |
| Handsuche                               | Keine Systematische Literatursuche  | Konsensbasierte<br>Empfehlung/Statement |

## 4.2. Schlüsselfragen/ Themen der Aktualisierungen

### 4.2.1. Aktualisierung 2017

Die Feststellung des Überarbeitungsbedarfs bezüglich der Schlüsselfragen und die Art der Recherche wurden im Rahmen eines Auftakttreffens zur Planung der Aktualisierung am 16.04.2015 von den anwesenden Mandatsträgern der beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen verabschiedet.

**Tabelle 5: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 4 (Früherkennung/ Vorsorge der asymptomatischen Bevölkerung) für die Aktualisierung (Version 2)**

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung  | Art der Recherche  |
|--|--|
| Wie ist der Stellenwert einer inkompletten Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors - kann präoperativ eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen? Postoperativ soll eine komplette Koloskopie erfolgen.   | Aktualisierungsrecherche   |
| Ist bei unauffälliger präoperativer CT- oder MR-Kolonographie aufgrund eines stenosierenden Tumors postoperativ eine Koloskopie erforderlich?  | Expertenkonsens (Diskutieren, ob Änderung erforderlich)  |
| Bei positivem FOBT-Test, bei Tumorverdacht oder sigmoidoskopischem Nachweis eines neoplastischen Polypen soll eine vollständige Koloskopie durchgeführt werden.  | Belassen   |
| Eine Chromoendoskopie kann bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und HNPCC zur besseren Erkennung von neoplastischen Läsionen eingesetzt werden. Sie kann darüber hinaus zur besseren Abgrenzung flacher und eingesenkter Läsionen vor endoskopischer Therapie verwendet werden.  | Aktualisierungsrecherche   |
| Die Durchführung der Zoomendoskopie zur Klassifikation des „pit-pattern“ Musters ist derzeit kein Standardverfahren.   | Aktualisierungsrecherche   |
| Polypen sollen unter Angabe der Lokalisation entfernt und geborgen werden. Die Polypektomie kann bei multiplen Polypen ggf. mehrzeitig erfolgen.   | Belassen   |
| Um eine repräsentative histologische Aussage zu erhalten und zur definitiven Therapie, sollen Polypen > 5 mm vollständig durch Schlingenektomie entfernt werden. Polypen ≤5 mm sollten generell mit der Zange komplett entfernt werden.<br><br>Grundsätzlich sollen diagnostische Koloskopien nur dann durchgeführt werden, wenn in gleicher Sitzung die Möglichkeit zur Schlingenektomie besteht. | Expertenkonsens (Diskutieren, ob Änderung erforderlich)<br><br>Themen: Schlinge bei kleinen Polypen<br>Keine Kontrollkoloskopie nach Abtragung kleiner Polypen |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche   |
|---|---|
| Können kleine Polypen entfernt und ohne pathologische Untersuchung verworfen werden (resect and discard)?   | De Novo   |
| <p>Bei Karzinomnachweis soll der histologische Befund folgende Merkmale enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Ausmaß der Tiefeninfiltration (pT-Kategorie), bei sessilen Polypen die sm- Invasionsmessung in <math>\mu\text{m}</math>,</li> <li>• den histologischen Differenzierungsgrad (Grading),</li> <li>• Vorhandensein oder Fehlen von Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation),</li> <li>• und die Beurteilung der Resektionsränder (R-Klassifikation) im Hinblick auf die lokale Entfernung im Gesunden (zur Tiefe und zur Seite).</li> </ul> | Expertenkonsens (Diskutieren, ob Änderung erforderlich), Ein Thema: Relevanz der Tumorzellsprossung „Budding“ |
| In Hinblick auf weitere therapeutische Konsequenzen bei komplett entfernten pT1-Karzinomen soll eine zusammenfassende Klassifikation in „Low-risk“ (G1, G2 und keine Lymphgefäßinbrüche (L0)) oder „High-risk“ (G3, G4, und/oder Lymphgefäßinbrüche (L1)) erfolgen.   | Belassen, Aktualisierungsrecherche für das Hoch-Risiko-Rektumkarzinom   |
| Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein pT1-Karzinom, soll auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden, wenn es sich um eine Low-risk Situation bei histologisch karzinomfreier Polypenbasis (R0) handelt. In der High-risk Situation ist die radikale chirurgische Behandlung erforderlich, auch wenn die Läsion komplett entfernt wurde.   | Ergänzen einer Aussage zur lokale Therapie T2-Karzinome (im Expertenkonsens)                                  |
| Wann ist eine lokale Therapie eines Polypenkarzinoms ausreichend?<br>Memo: Radiatio   | De Novo   |
| Wann soll nach endoskopischer Abtragung eines Polypenkarzinoms eine lokale Nachsorge erfolgen?  | Aktualisierungsrecherche  |
| Wann sollte nach Abtragung von 1 oder 2 Adenomen < 1 cm ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie eine Kontrollkoloskopie erfolgen?  | LL-Adaptation   |
| Wann sollte nach Abtragung von sessilen serratierten Adenomen eine Kontrollkoloskopie erfolgen?   | Aktualisierungsrecherche  |
| Eine medikamentöse Sekundärprophylaxe nach Polypektomie sollte derzeit außerhalb von Studien nicht erfolgen.  | Belassen  |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung  | Art der Recherche                                 |
|--|---|
| Welche Parameter sollten im Rahmen einer Koloskopie dokumentiert werden (z.B. Rückzugszeit?) | Leitlinienadpatation prüfen, ggf. Expertenkonsens |
| Vorgehen bei hyperplastischem/serratiertem Polyposissyndrom                                  | Aktualisierungsrecherche                          |
| Rolle der ESD beim low-risk T1-Karzinom/großen Polypen                                       | LL-Adaptation                                     |

**Tabelle 6: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 8 (Adjuvante und neoadjuvante Therapie) für die Aktualisierung (Version 2)**

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung  | Art der Recherche        |
|--|--------------------------|
| Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht, allgemeine Kontraindikationen (s.o.) sind zu berücksichtigen.                                     | Belassen                 |
| Bis zu welchem zeitlichen Abstand nach einer Operation sollte eine adjuvante Chemotherapie begonnen werden?  | De Novo                  |
| Mit welchem Risiko ist der verzögerte Beginn einer CTX verbunden?<br>Memo: im Hintergrundtext Überlegungen zur neoadj. CTX beim Kolonkarzinom erwähnen.  | De Novo                  |
| Statement: Bei Patienten mit einem R0 resezierten Kolonkarzinom im Stadium III ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert.   | Belassen                 |
| Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.<br>Memo: Standards der chir. Therapie in den Studien überprüfen | Aktualisierungsrecherche |
| Wird der Nutzen einer Chemotherapie durch molekulare und andere prognoserelevante Marker beeinflusst?<br>(Memo: MSI, Perineuralscheideninfiltration, Gensignaturen)                            | De Novo                  |
| Empfehlung: Für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III soll eine Oxaliplatin-haltige Therapie eingesetzt werden.<br>Memo: FLOX bewerten ((NSABP C-07) von Yothers 2011) | Aktualisierungsrecherche |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung  | Art der Recherche  |
|--|--|
| Bis zu welchem Alter soll eine Oxaliplatin-haltige oder Capecitabine adjuvante Therapie im Stadium III eingesetzt werden?  | De Novo  |
| Wie ist der Stellenwert anderer Kombinationstherapien in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms?   | De Novo  |
| <p>Empfehlung: Sollte bei Patienten mit Stadium II Tumoren eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, können Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden.</p> <p>MSI-Status berücksichtigen, Rolle von FOLFOX bei Hochrisikopat. betrachten</p> | De Novo  |
| <p>Statement:</p> <p>Im Stadium I ist eine perioperative Therapie nicht indiziert.</p>   | Belassen   |
| <p>Welcher Patient mit einem Rektumkarzinom sollte neoadjuvant behandelt werden?</p> <p>Memo: Stadium II (T3a + b), Höhenlokalisierung</p> <p>Systematic review ist vorhanden</p>  | Aktualisierungsrecherche                                 |
| <p>Welche Therapie ist für ein Downstaging geeignet?</p> <p>Memo: inkl. CTX only</p>   | De Novo  |
| <p>Ist die neoadjuvante Radiochemotherapie der Kurzzeit-Radiotherapie überlegen?</p> <p>Memo: Endpunkte definieren, Langzeitfolgen müssen erwähnt werden</p>   | De Novo  |
| <p>Welche Systemtherapie soll im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom eingesetzt werden?</p>  | De Novo  |
| <p>Statement: Im Stadium I ist nach R0-Resektion eine adjuvante Therapie nicht indiziert.</p>  | Belassen   |
| <p>Welche Patienten, die keine neoadj. Therapie erhalten haben, sollen eine adjuvante Therapie erhalten?</p>   | De Novo  |
| <p>Empfehlung: Nach R1-/CRM pos. Resektion oder intraoperativem Tumoreinriss sollte postoperativ radiochemotherapiert werden, falls keine neoadjuvante Radio(chemo)therapie vorangegangen ist.</p>   | Expertenkonsens (Diskutieren, ob Änderung erforderlich), |



| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung  | Art der Recherche  |
|--|--|
| Empfehlung: Die adjuvante Therapie sollte 4-6 Wochen nach der Operation beginnen.  | Belassen   |
| Empfehlung: Die Strahlentherapie kann zeitgleich zum 1. und 2. Chemotherapiezyklus oder zum 3. und 4. Zyklus erfolgen.         | Expertenkonsens (Diskutieren, ob Änderung erforderlich), |
| Empfehlung: Die Strahlentherapie soll mit einer 5-FU-Monochemotherapie kombiniert werden.                                      | Expertenkonsens (Diskutieren, ob Änderung erforderlich), |
| Besteht eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Therapie des Rektumkarzinoms?                      | De Novo  |
| Welche Chemotherapie soll im Rahmen der adjuvanten Therapie nach neoadjuvanter Therapie des Rektumkarzinoms eingesetzt werden? | De Novo  |

**Tabelle 7: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 9 (Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation) für die Aktualisierung (Version 2)**

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche  |
|---|--|
| Soll jeder Patient vor Beginn einer palliativen CTX mit Irinotecan eine UGT1A1-Bestimmung und vor Einleitung einer 5-FU-Therapie eine DPD-Analytik erhalten?<br>MEMO: Gruppe muss relevante Endpunkte definieren (OS, PFS, RR, QoL)             | De Novo  |
| Welche Metastasen sollen in kurativer Intention lokal behandelt werden?<br>Memo: primär/sekundär<br>Leber, Lunge, Peritoneum, Lymphknoten, ZNS, Lokalablativ Verfahren in der Lunge.  | De Novo  |
| Resektabilität/lokale Therapie von Metastasen   | Expertenkonsens (Diskutieren, ob Änderung erforderlich), |
| Stellenwert einer additiven Therapie zur Resektion/lokalen Therapie.  | De Novo  |
| Empfehlung: Besteht die Indikation zu einer medikamentösen Tumorthherapie, so soll diese zum Zeitpunkt des Nachweises der Metastasen unabhängig von metastasenbezogenen Symptomen eingeleitet werden. Bei der Indikationsstellung sind mögliche | Expertenkonsens  |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche         |
|---|---------------------------|
| Kontraindikationen zu berücksichtigen. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar.  |                           |
| Empfehlung: Grundsätzlich sollen die Patienten im Laufe ihrer Therapie Zugang zu allen verfügbaren Medikamenten haben.  | Expertenkonsens           |
| Empfehlung: Bei primärer Irresektabilität soll eine systemische Chemotherapie erfolgen.   | Expertenkonsens           |
| Welche Patienten mit primär irresektablen Metastasen sollen welche Therapie erhalten?<br>Memo inkl. prädiktive Biomarker und Bildgebung (s.GBA), Studien mit Validierungsstatus | Expertenkonsens / De Novo |
| Frage: Müssen bei einer Leberresektion nach Chemotherapie auch die Segmente mit nicht mehr nachweisbaren Metastasen reseziert werden?   | De Novo                   |
| Mit welchem Therapieregime ist das beste OS erreichbar?<br>Memo: gibt es evidenzbasierte Daten zu Intensität der Behandlung?  | De Novo                   |
| Ist eine Chemotherapiepause nach Tumoransprechen gerechtfertigt?  | De Novo                   |
| Kann eine Kombinationstherapie nach Tumoransprechen (Definition Tumoransprechen)/stable disease deeskaliert/Maintenance fortgeführt werden?                                     | De Novo                   |
| Frage Belgische LL<br>What is the current standard first line treatment for metastatic inoperable colorectal cancer?  | De Novo / Aktualisierung  |
| Welche Mutationsanalyse soll vor EGFR-Antikörpertherapie durchgeführt werden?   | De Novo                   |
| Wie ist der Nutzen einer Kombinationstherapie mit einem EGFR-Antikörper in der Firstline-Therapie?  | De Novo                   |
| Wie ist der Nutzen einer Kombinationstherapie mit einem EGFR-Antikörper in der Secondline-Therapie?   | De Novo                   |
| Wie ist der Nutzen einer Kombinationstherapie mit einem VEGF-pathway Inhibitor in der Firstline-Therapie?   | De Novo                   |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche   |
|---|---|
| Wie ist der Nutzen einer Kombinationstherapie mit einem VEGF- pathway Inhibitor in der Secondline-Therapie?                       | De Novo   |
| Hat eine EGFR-Antikörpertherapie bei all-RAS-Wildtyp einen Vorteil gegenüber einer Bevacizumabtherapie in der Firstline-Therapie? | De Novo   |
| Wie ist der Nutzen, wenn man eine VEGF- pathway Inhibitor nach Progress in der Firstline-Therapie fortführt?                      | De Novo   |
| Wie ist der Nutzen, wenn man eine EGRF-Antikörpertherapie nach Progress der Firstline-Therapie fortführt?                         | De Novo   |
| Wie ist der Nutzen von Regorafenib, TAS-102 usw. im fortgeschrittenen Stadium?  | De Novo   |
| Gibt es eine spezielle Therapieempfehlung für definierte molekulare Subtypen (BRAF, ...)?   | De Novo   |
| Wann sollte FOLFOXIRI eingesetzt werden?  | De Novo   |
| Ist eine Kombinationstherapie von einem EGFR-AK und VEGF-pathway inhibitor sinnvoll?  | De Novo   |
| In wie fern sind Instrumente zur Messung der QoL validiert?   | De Novo   |
| Stellenwert von SIRT, HIPEC, hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) durchgeführt werden?                            | Expertenkonsens auf der Grundlage der bestehenden Empfehlung in Kapitel 7 |

#### 4.2.2. Aktualisierung 2013

Die Schlüsselfragen und die Art der Recherche wurden bei einer Kick off-Veranstaltung am 15.01.2011 von den anwesenden Mandatsträgern verabschiedet.

**Tabelle 8: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 3 (Prävention asymptomatische Bevölkerung) in 2011**

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung                                   | Art der Recherche         |
|---|---------------------------|
| Wird das sporadische KRK Risiko durch Körperliche Bewegung beeinflusst? | Aktualisierungs-recherche |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche            |
|---|------------------------------|
| Wird das sporadische KRK Risiko durch Körpergewichtsregulierung beeinflusst?                      | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch ballaststoffreiche Kost beeinflusst?                        | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch ballaststoffreiche Kost beeinflusst?                        | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch Fleisch beeinflusst?  | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch Obst und Gemüse beeinflusst?                                | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch Alkohol beeinflusst?  | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch Fisch beeinflusst?  | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK durch Nahrungszubereitung (Fast-food/Fette/Fettsäuren) beeinflusst?      | De Novo                      |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von Acrylamid beeinflusst?                     | De Novo                      |
| Einfluss von Coffein, Teein, grüner Tee auf die KRK-Entstehung                                    | Expertenkonsens <sup>1</sup> |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch sonstige Ernährungsgewohnheiten im Allgemeinen beeinflusst? | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von Folsäure beeinflusst?                      | De Novo                      |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von Vitaminen beeinflusst?                     | Aktualisierungs-recherche    |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von Calcium beeinflusst?                       | Aktualisierungs-recherche    |

<sup>1</sup> Die dem Expertenkonsens zugrunde liegenden Quellen wurden per Handsuche gefunden

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung  | Art der Recherche         |
|--|---------------------------|
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von Magnesium beeinflusst?    | De Novo                   |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von Selen beeinflusst?        | De Novo                   |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch COX-2 Inhibitoren beeinflusst?             | De Novo                   |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von Statinen beeinflusst?     | Aktualisierungs-recherche |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von ASS beeinflusst?          | Leitlinienadaptation      |
| Wird das sporadische KRK Risiko durch die Einnahme von Hormonersatz beeinflusst? | Leitlinienadaptation      |

**Tabelle 9: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 4 (Vorsorge/ Früherkennung asymptomatische Bevölkerung) in 2011**

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche <sup>2</sup> |
|---|--------------------------------|
| CT-Kolonographie  | De Novo                        |
| In wieweit wird die KRK bedingte Mortalität durch CTC gesenkt?  |                                |
| In wie weit wird die Inzidenz kolorektaler Karzinome durch CTC gesenkt?                                     |                                |
| Was sind die Testeigenschaften von CTC im Vergleich zum Referenzstandard (Koloskopie)?                      |                                |
| Sonstige Tests (Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT), M2-PK, Stuhl-DNA, Kapselendoskopie, Sigmoidoskopie) | De Novo                        |
| In wie weit wird die KRK bedingte Mortalität durch sonstige Tests gesenkt?                                  |                                |
| In wie weit wird die Inzidenz kolorektaler Karzinome durch sonstige Tests gesenkt?                          |                                |
| Was sind die Testeigenschaften sonstiger Tests im Vergleich zum Referenzstandard (Koloskopie)?              |                                |

<sup>2</sup> Die Recherche für den Themenkomplex II wurde nach extern an eine Kooperation folgender zwei Institute vergeben: Universität Duisburg Essen, Alfred Krupp von Bohlen und Halbach Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement Universität Witten/Herdecke, Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)

**Tabelle 10: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 5 (Risikogruppen) in 2011**

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche              |                 |
|---|--------------------------------|-----------------|
| Wie ist der psychologische Effekt der genetischen Testung (Differenzierung prädiktiv, diagnostisch)?                          | Expertenkonsens                |                 |
| Vorsorgeuntersuchungen und -intervall bei Patienten mit pos. Amsterdamkriterien aber MSS                                      | Expertenkonsens                |                 |
| Gibt es eine effektive medikamentöse Prävention bei HNPCC-Anlageträgern?  | Expertenkonsens                |                 |
| Sollte man HNPCC-Anlageträgern eine subtotale Kolektomie oder eine prophylaktische Hysterektomie/Ovarektomie anbieten?        | Abgleich S3-LL Ovarialkarzinom |                 |
| Wie sollte man bei FAP-Patienten mit Duodenaladenomen vorgehen? Indikation zur Papillektomie und OP?                          | Expertenkonsens                |                 |
| Wie sollte man Desmoide bei FAP-Patienten behandeln?  | Expertenkonsens                |                 |
| Wie ist der psychologische Effekt der genetischen Testung (Differenzierung prädiktiv, diagnostisch)?                          | Expertenkonsens                |                 |
| Wann sollte auf das Vorliegen einer MUTYH-Mutation getestet werden?   | Expertenkonsens                |                 |
| Was für Vorsorgeuntersuchungen sollten bei MUTYH-Trägern durchgeführt werden? Beginn? Für welche Familienmitglieder?          | Expertenkonsens                |                 |
| Wie hoch ist das Tumorrisiko bei MUTYH-Anlageträgern?   | Expertenkonsens                |                 |
| Welche Rolle kommt der endoskopischen Vorsorge zu?  | Expertenkonsens                |                 |
| Für welche Tumorerkrankungen besteht ein erhöhtes Tumorrisiko?  | Expertenkonsens                |                 |
| Effektivität des Beginns einer früheren Vorsorge bei Patienten mit erhöhtem Risiko; Vorsorgeintervall                         | Expertenkonsens                |                 |
| Für welche Tumorerkrankungen besteht ein erhöhtes Tumorrisiko bei HNPCC-Anlageträgern? (Hautmanifestation Muir-Torre-Syndrom) | Expertenkonsens                |                 |
| Gibt es eine effektive medikamentöse Prävention bei FAP Patienten   | für kolorektale Adenome        | Expertenkonsens |
|   | für Duodenaladenome?           |                 |
| Welche Vorsorgeuntersuchungen sollten bei HNPCC-Anlageträgern durchgeführt werden? (ÖGD ? Endometriumkarzinomvorsorge ?)      | Expertenkonsens                |                 |
| Welches Vorgehen sollte zum Ausschluss einer HNPCC-Anlage gewählt werden: Immunhistochemie oder Mikrosatelliteninstabilität?  | Expertenkonsens                |                 |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung  | Art der Recherche |
|--|-------------------|
| Bei welchen Patienten sollte man eine Untersuchung auf HNPCC durchführen: Bethesda vs. Generell?   | Expertenkonsens   |
| Für welche Tumorerkrankungen besteht ein erhöhtes Tumorrisiko?   | Expertenkonsens   |
| Welche Rolle kommt der endoskopischen Vorsorge zu?   | Expertenkonsens   |
| Wann und wie häufig sollte eine Untersuchung des Dünndarms vorgenommen werden? Mit welcher Methode?  | Expertenkonsens   |
| Ist eine Pankreaskarzinomvorsorge sinnvoll?  | Expertenkonsens   |
| Ist eine Vorsorge des Urogenitaltrakts sinnvoll?   | Expertenkonsens   |
| Gibt es eine effektive medikamentöse Prävention?   | Expertenkonsens   |
| Wie ist der Stellenwert des präoperativen lokalen Stagings durch CT, MRT beim Kolonkarzinom bzgl. lokaler Ausbreitung?   | Expertenkonsens   |
| Wie ist der Stellenwert von Endosonographie, CT und MRT beim prätherapeutischen lokalen Staging des Rektumkarzinoms?   | De Novo           |
| Wie ist der Stellenwert bildgebender Verfahren (CT, MRT, Endosonographie, PET, andere) beim Rektumkarzinom zum Restaging nach erfolgter Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie?     | De Novo           |
| Welche Verfahren sind bei der Primärbehandlung des Kolorektalen Karzinoms zur Abklärung von Fernmetastasen anzuwenden (außer PET)?   | Expertenkonsens   |
| Wie ist der Stellenwert des PET-CT zur Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms?  | De Novo           |
| Wie ist der Stellenwert des PET/ PET-CT vor einer Metastasenresektion?   | De Novo           |
| Welche Tumormarker sind im Rahmen der Primärdiagnostik im Serum zu erheben (CEA; CA 19-9; CA 125)? (CA 19-9, CA 125, Mikrometastasen, zirkulierende DNA; Aussage in den Fließtext) | Expertenkonsens   |
| Welchen Stellenwert hat die intraoperative Sonographie der Leber?  | Expertenkonsens   |
| Wie sind metastasenverdächtige Läsionen der Leber histologisch zu sichern?   | Expertenkonsens   |
| Gibt es eine Indikation für die intraoperative Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen der Chirurgie des Kolorektalen Karzinoms?   | Expertenkonsens   |
| Wie ist das strategische Vorgehen bei Tumorkomplikationen (Perforation, Ileus)?  | Expertenkonsens   |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche               |
|---|---------------------------------|
| Sollen simultane Lebermetastasen synchron oder metachron reseziert werden?  | De Novo                         |
| Wie ist das Vorgehen bei ausgedehnter Fernmetastasierung und asymptomatischem Primärtumor?  | De Novo                         |
| Behandlung der Peritonealkarzinose<br>→ HIPEC und Peritonektomie: Indikation und Technik  | De Novo                         |
| Dokumentation der TME- Qualität durch den Chirurgen (im Fließtext)  | Expertenkonsens                 |
| Ausmaß der Lymphknoten-Dissektion?  | Expertenkonsens                 |
| Welche Bedeutung hat die komplette mesokolische Exzision (CME)?   | Expertenkonsens                 |
| Welchen Stellenwert hat die laparoskopische Resektion des Kolonkarzinoms?<br>(Datenaktualisierung; Im Fließtext: Zugangswege, Robotic, NOTES)   | Leitlinienadaptation<br>De Novo |
| Was ist die Rolle der laparoskopischen Chirurgie in der Behandlung des Rektumkarzinoms?   | De Novo                         |
| Welche der folgenden Rekonstruktions-Verfahren sollten bei der tiefen anterioren Rektumresektion eingesetzt werden:<br>a) Bildung eines J-Pouch<br>b) Bildung einer transversen Koloplastik<br>c) Seit-zu-End-Anastomose? | De Novo                         |
| Technik der abdomino-perinealen Rektumexstirpation und Defektdeckung bei Rektumkarzinomen   | De Novo                         |
| Verfahrenswahl zur Exstirpation vs Kontinenzertalt nach neoadjuvanter Therapie abhängig von der ursprünglichen Einschätzung oder einer Reevaluation?  | De Novo                         |
| Sollte ein protektives Stoma zur Senkung der postoperativen Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion angelegt werden? Gibt es ein differenziertes Vorgehen?   | Expertenkonsens                 |
| Lokale Therapie des Rektumkarzinoms: Indikationen für lokale Exzision   | Expertenkonsens                 |
| Sondersituationen: Vorgehen bei komplettem Response nach neoadjuvanter Therapie beim Rektumkarzinom   | Expertenkonsens                 |
| Minimale Resektionsgrenze vom kaudalen makroskopischen Tumorrund<br>- bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel<br>- bei Karzinomen im mittleren Rektumdrittel<br>- bei Karzinomen im unteren Rektumdrittel                  | Expertenkonsens                 |



| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung   | Art der Recherche                       |
|---|---|
| Radikalchirurgische Therapie des Rektumkarzinoms<br>(inkl. Ausmaß der kranialen und lateralen Lymphadenektomie im Bereich der Art mesenterica inferior und /oder im Bereich der Art. iliaca interna)<br>(Einschränkung auf Dissektion der Art. Iliaca interna)                    | Expertenkonsens                         |
| Hat die präoperative Markierung des Patienten im Sitzen/ Stehen und Liegen zur Festlegung möglicher Stellen für eine geplante oder eventuelle Stomaanlage Auswirkungen auf eine gute Stomaversorgungsmöglichkeit und damit auf die Lebensqualität?                                | Expertenkonsens                         |
| Können frühzeitig – also schon in der Klinik – erfolgte fachkundige Beratung und Anleitung zur Selbstversorgung durch Stomatherapeuten spätere Fehlversorgung und Komplikationen verhindern oder verringern (z. B. Hautreizungen, Hautentzündungen, unnötiger Materialverbrauch)? | Expertenkonsens                         |
| Können frühzeitig – also schon in der Klinik – erfolgte fachkundige Beratung und Anleitung zur Selbstversorgung durch Stomatherapeuten die Selbstständigkeit des Stomaträhers bei der Durchführung seiner Stomaversorgung erhöhön oder beschleunigen?                             | Expertenkonsens                         |
| Wirkt sich eine frühzeitige Selbstständigkeit in der Stomaversorgung auf die Lebensqualität des Stomaträhers aus?   | Expertenkonsens                         |
| Werden Zeiten notwendiger Fremdpflege (durch ambulante Pflegedienste) reduziert oder verhindert?  | Expertenkonsens                         |
| Hat die prominente/ nicht prominente Anlage eines Colostomas Auswirkungen auf die Stomaversorgungsmöglichkeit und damit auf die Lebensqualität des Stomaträhers? Wie prominent sollte ein Colostoma angelegt werden?  | Expertenkonsens                         |
| Wie prominent sollte ein Ileostoma angelegt werden?   | Expertenkonsens                         |
| Lebensqualität nach Therapie des Rektumkarzinoms  | Expertenkonsens                         |
| Behandlung von Therapiefolgen beim Rektumkarzinom   | Expertenkonsens                         |
| Was ist die optimale Anzahl an zu untersuchenden LK im OP-Präparat?   | Leitlinienadaptation<br>Expertenkonsens |
| Welche Bedeutung hat die Angabe der Qualität des TME-Präparats?   | Expertenkonsens                         |
| Welche Bedeutung hat der Abstand vom circumferentiellen Resektionsrand (CRM-Klassifikation) beim Rektumkarzinom?  | Expertenkonsens                         |
| Welche Bedeutung hat der Tumorabstand zur Resektionsfläche des Mesokolons beim Kolonkarzinom?   | Expertenkonsens                         |

| Schlüsselfrage/ bestehende Empfehlung  | Art der Recherche |
|--|-------------------|
| Welche Bedeutung haben morphometrische Untersuchungen des Kolonpräparates?   | Expertenkonsens   |
| Wie soll der MSI-Status für die Graduierung der Tumortypen muzinöses Adenokarzinom, Siegelringzellkarzinom und undifferenziertes Karzinom in der Routinediagnostik methodisch bestimmt werden (Immunhistochemie oder MSI-Analyse)? Zu welchem Zeitpunkt ist die Bestimmung sinnvoll? | Expertenkonsens   |
| Nutzen und Risiken lokalablativer/regionaler Verfahren in der kurativen Behandlung von Lebermetastasen (RFA, SIRT, LITT)   | De Novo           |
| Wie hoch ist die Effektivität einer Nachsorge und der Nachsorgemethoden?   | De Novo           |
| Ist eine Nachsorge bei Stadium I Patienten sinnvoll?   | Expertenkonsens   |
| Wie oft sollten Koloskopien im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden?   | De Novo           |
| Hat das PET/ PET-CT eine Bedeutung bei der Nachsorge?  | De Novo           |
| Wann beginnt die Nachsorge bei adjuvanter Therapie (OP/Abschluss der Chemotherapie)?   | Expertenkonsens   |
| Rehabilitation   | De Novo           |
| Tertiärprävention  | Expertenkonsens   |

## 5. Methodik

Methodische Unterstützung im gesamten Überarbeitungsprozess erhielt die Leitliniengruppe 2017 durch Monika Nothacker und Markus Follmann und in 2011/2012 durch Ina Kopp und Markus Follmann vom Leitlinienprogramm Onkologie.

### 5.1. Evidenzbasierung Version 2 (2015-2017)

Für die Aktualisierung der Leitlinie erfolgten eine Recherche in der GIN- Library nach Leitlinien sowie mehrere spezifische Literaturrecherchen zu priorisierten Schlüsselfragen. Eine separate Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen (wie für Version 1) erfolgte nicht. Reviews und Meta-Analysen wurden im Rahmen der spezifischen Suchen identifiziert.

Zum Thema „Einsatz von Angiogenesehemmern und anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom“ wurde eine externe Evidenzaufarbeitung in Auftrag gegeben. Der Evidenzbericht ist als ergänzendes Dokument zur Leitlinie verfügbar (siehe Kapitel 1.7)

#### 5.1.1. Leitlinienrecherche

g-i-n: „Guidelines Colorectales Carcinom“  
Trefferzahl 77, Suchdatum: 14.04.2014

#### 5.1.2. Leitlinienbewertung

Siehe Vorgehen bei Version 1 (Kapitel 5.2.1.2)

#### 5.1.3. Eingeschlossene Quelleitlinien

**Tabelle 11: eingeschlossene Leitlinien der Recherche 2014, den Themenkomplexen zugeordnet**

| Leitlinie   | DW <sup>3</sup> : | Kapitel |   |   |
|---|-------------------|---------|---|---|
|   |                   | 6       | 8 | 9 |
| Colon cancer: Diagnosis, treatment and follow up; KCE veröffentlicht 2014, Stand der Literatursuche 07/2013   | 0,67              |         | X | X |
| Colorectal cancer - the diagnosis and management of colorectal cancer; National Institute for health and clinical Excellence<br>Veröffentlicht 2014, Stand der Literatursuche 03/2014 | 0,62              |         | X | X |

<sup>3</sup> Domänenwert (DW): Durchschnittswert der Bewertung der Domäne 3 nach DELBI durch zwei Methodiker

| Leitlinie   | DW <sup>2</sup> : | Kapitel |   |   |
|---|-------------------|---------|---|---|
|   |                   | 6       | 8 | 9 |
| European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition - Colonoscopic surveillance following adenoma removal<br>veröffentlicht 2012, Stand der Literatursuche 2008         | 0,52              | X       |   |   |
| European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Management of lesions detected in colorectal cancer screening<br>veröffentlicht 2012, Stand der Literatursuche 2008 | 0,52              | x       |   |   |

Die identifizierten Leitlinien wurden den Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt und als Quellen für die Literaturrecherchen genutzt (Referenzcheck) genutzt. Adaptationen von Empfehlungen aus den Leitlinien wurden nicht vorgenommen.

#### 5.1.4. Literaturrecherchen

Die Literaturrecherchen wurden in MEDLINE (über Pubmed) durchgeführt. Ergänzend wurden Handsuchen in den Datenbanken Cochrane Clinical Trials Database sowie in den Literaturverzeichnissen der identifizierten Leitlinien und Sekundärliteratur durchgeführt.

Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung von Evidenztabelle fand zwischen August 2015 und April 2016 statt.

Das Vorgehen bzgl. Titel-Abstractscreening, Bewertung und Synthese entsprach dem Vorgehen bei der Aktualisierung 2010-2013. Suchdaten, Suchbegriffe und Ein- und Ausschlusskriterien sind in der Dokumentation der Recherche hinterlegt (siehe Kapitel 12.1.3, 12.1.5 sowie 12.1.6)

## 5.2. Evidenzbasierung Version 1 (2010-2013)

### Redaktioneller Hinweis:

Die Recherche für das Kapitel 4 und das Kapitel Lokalablativ Verfahren des Kapitels 7 wurde 2011 nach extern an eine Kooperation folgender Institute vergeben:

- Universität Duisburg Essen, Alfred Krupp von Bohlen und Halbach
- Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement Universität Witten/Herdecke, Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM).

Der Evidenzreport ist als gesondertes Dokument veröffentlicht worden.

Die Recherche zum Thema Einsatz von EGF-Rezeptorantagonisten und Angiogenesehemmern im metastasierten Stadium (Aktualisierung 2017) wurde nach extern vergeben an:

- Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement GmbH (ebenfalls separat publiziert, siehe <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>)

Die Literaturrecherche und Evidenzbewertung für die Kapitel 3, 5, 7 und 10 wurde innerhalb der Leitliniengruppe aufgeteilt (siehe 5.2.3.3). Für diese gilt dieser Report. Die Literaturrecherche und Evidenzbewertung für die Themenkomplexe 6, 8 und 9 erfolgte zentral in Bochum.

### Recherchestrategie:

**Suchebene 1:** Leitliniensuche in den Datenbanken Guidelines International Network (g-i-n) und Pubmed/MEDLINE

**Suchebene 2:** Suche nach Sekundärliteratur in der Cochrane Database of Systematic Reviews und in Pubmed/MEDLINE

**Suchebene 3:** Suche nach Primärliteratur in Pubmed/MEDLINE

Ergänzend wurden Handsuchen in den Literaturverzeichnissen der identifizierten Leitlinien und Sekundärliteratur, in der Cochrane Clinical Trials Database und in EMBASE durchgeführt.

## 5.2.1. Suchebene 1

g-i-n: "colorectal cancer"

Trefferzahl 99, Suchdatum: 20.06.2010

Pubmed/MEDLINE: (("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND "guideline"[Publication Type]) OR "guidelines as topic" OR "guidelines" [All Fields] AND ("2010/04/11" [PDAT] : "2015/04/09"[PDAT]) AND "humans" [MeSH Terms])

Trefferzahl 1355, Suchdatum: 09.04.2015

Pubmed/MEDLINE: (("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND "guideline"[Publication Type]) AND ("2003/06"[PDAT] : "2010/06"[PDAT])

Trefferzahl 121, Suchdatum: 18.06.2010

### 5.2.1.1. Auswahl der Leitlinien

**Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien für Leitlinien**

| Einschlusskriterien |           |
|---------------------|-----------|
| Publikationstyp     | Leitlinie |

|   |         |
|---|---------|
| Zeitraum  | Ab 2000 |
| Tumorentität: Kolorektales Karzinom                           |         |
| Publikationssprache: deutsch, englisch                        |         |
| Studie am Menschen  |         |
| Volltext beschaffbar  |         |
| <b>Ausschlusskriterien</b>                                    |         |
| Leitlinie abgelaufen, im Entstehungsprozess oder under review |         |
| Andere Tumorentität   |         |

#### 5.2.1.2. Leitlinienbewertung

Bewertung nach dem deutschen Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI/ Version 2008) durch zwei Methodiker.

([http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/delbi05kurz.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/delbi05kurz.pdf))

Eingeschlossen wurden die Leitlinien, welche bei der Methodikbewertung (Domäne 3) einen Wert  $\geq 0,4$  erhalten haben.

**Tabelle 13: Eingeschlossene Leitlinien der Recherche 2010, den Themenkomplexen zugeordnet**

| Leitlinie  | DW <sup>4</sup> : | Themenkomplex |   |   |   |    |
|--|-------------------|---------------|---|---|---|----|
|  |                   | 3             | 4 | 5 | 7 | 10 |
| Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of CRC<br>U.S. Preventive Services Task Force,<br>veröffentlicht 2007, Stand der Literatursuche 11/2004 | 0,57              | X             |   |   |   |    |
| Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women<br>U.S. Preventive Services Taks Force,<br>veröffentlicht 2005, Stand der Literatursuche 2004             | 0,5               | X             |   |   |   |    |

4 Domänenwert (DW): Durchschnittswert der Bewertung der Domäne 3 nach DELBI durch zwei Methodiker

| Leitlinie  | DW <sup>4</sup> : | Themenkomplex |   |   |   |    |
|--|-------------------|---------------|---|---|---|----|
|  |                   | 3             | 4 | 5 | 7 | 10 |
| Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)<br>DGGG (AWMF Register Nummer 015/062)<br>veröffentlicht 2009, Stand der Literatursuche 2008  |                   | X             |   |   |   |    |
| Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening<br>Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer, veröffentlicht 2008, Stand der Literatursuche 2007  | 0,41              |               | X |   |   |    |
| Screening for colorectal cancer<br>U.S. Preventive Task Force,<br>veröffentlicht 2008; Stand der Literatursuche 2008   | 0,69              |               | X |   |   |    |
| Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management<br>Working group,<br>veröffentlicht 2010, Stand der Literatursuche 5/2009   | 0,57              |               |   | X |   |    |
| Genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives<br>Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group,<br>veröffentlicht 2009 | 0,43              |               |   | X |   |    |
| Laparoscopic surgery for colorectal cancer<br>NICE (UK),<br>veröffentlicht 2006, Stand der Literatursuche 2005   | 0,71              |               |   |   | X |    |
| Optimization of surgical and pathology quality performance in radical surgery for colon and  | 0,57              |               |   |   | X |    |

| Leitlinie  | DW <sup>4</sup> : | Themenkomplex |   |   |   |    |
|--|-------------------|---------------|---|---|---|----|
|  |                   | 3             | 4 | 5 | 7 | 10 |
| rectal cancer: margins and lymph nodes<br>Cancer Care Ontario (CA),<br>veröffentlicht April 2008, Stand der<br>Literatursuche Februar 2007 |                   |               |   |   |   |    |
| Colon cancer National working group on GI<br>Cancers (NL) veröffentlicht 2008, Stand der<br>Literatursuche 02/2006                         | 0,45              |               |   |   | X | X  |
| Rectal cancer National working group on GI<br>Cancers (NL) veröffentlicht 2008, Stand der<br>Literatursuche 02/2006                        | 0,45              |               |   |   | X | X  |

### 5.2.1.3. Weitere genutzte Leitlinien

Für das Thema der psychonkologischen Betreuung wurde die „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (AWMF Register Nummer 032/045OL) eingeschlossen, welche bei der initialen Suche aufgrund der falschen Tumorentität ausgeschlossen worden war (Anm. der Redaktion: Mittlerweile wurde zur psychonkologischen Betreuung eine separate S3-Leitlinie publiziert - <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> ).

Für Kapitel 5.3 „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ wurden die deutschen S3-Leitlinien zur Colitis ulcerosa (AWMF-Registernummer: 021/009) und Morbus Crohn (AWMF-Registernummer: 021/004) eingeschlossen, welche bei der initialen Suche nicht gefunden worden war, da es sich nicht um eine primär maligne Erkrankungen handelt.

Außerdem wurden Leitlinien zum Lynchsyndrom [2] und zur familiären adenomatösen Polyposis (FAP) [3] sowie die zeitgleich im Rahmen des OL entwickelte S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom (AWMF-Registernummer: 032/035OL) berücksichtigt.

### 5.2.1.4. Adaptierungsprozess

Bei der Leitlinienadaptation werden sowohl der Wortlaut, als auch die Stärke der Empfehlungen unverändert übernommen.

## 5.2.2. Suchebene 2

Die Suche nach Systematic Reviews und Metaanalysen erfolgte

- in den Datenbanken der Cochrane Library,
- Pubmed (für jeden Themenkomplex gesondert)



Die Auswahl der Literatur erfolgte anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 14). Die eingeschlossenen Texte wurden in den Evidenztabelle (siehe Kapitel 12.1) den extrahierten Einzelpublikationen vorangestellt.

### 5.2.3. **Suchebene 3**

#### 5.2.3.1. **Recherche**

Die Suchen nach Einzelpublikationen wurden in MEDLINE (über Pubmed) durchgeführt. Ergänzend wurden Handsuchen in den Datenbanken Cochrane Clinical Trials Database, in den Literaturverzeichnissen der identifizierten Leitlinien und Sekundärliteratur durchgeführt.

Bei der Suche in Pubmed wurden für jede Schlüsselfrage/ jedes Schlüsselthema zielgerichtete Suchen generiert, wobei sowohl das Suchthema als auch die Art der Recherche berücksichtigt wurde (siehe Kapitel 12.1).

Die Suche in der Cochrane Clinical Trials Database war unspezifisch mit dem Suchbegriff „kolorektales Karzinom“. Die erzielten Treffer wurden gesichtet und dem jeweiligen Themenkomplex zugeordnet.

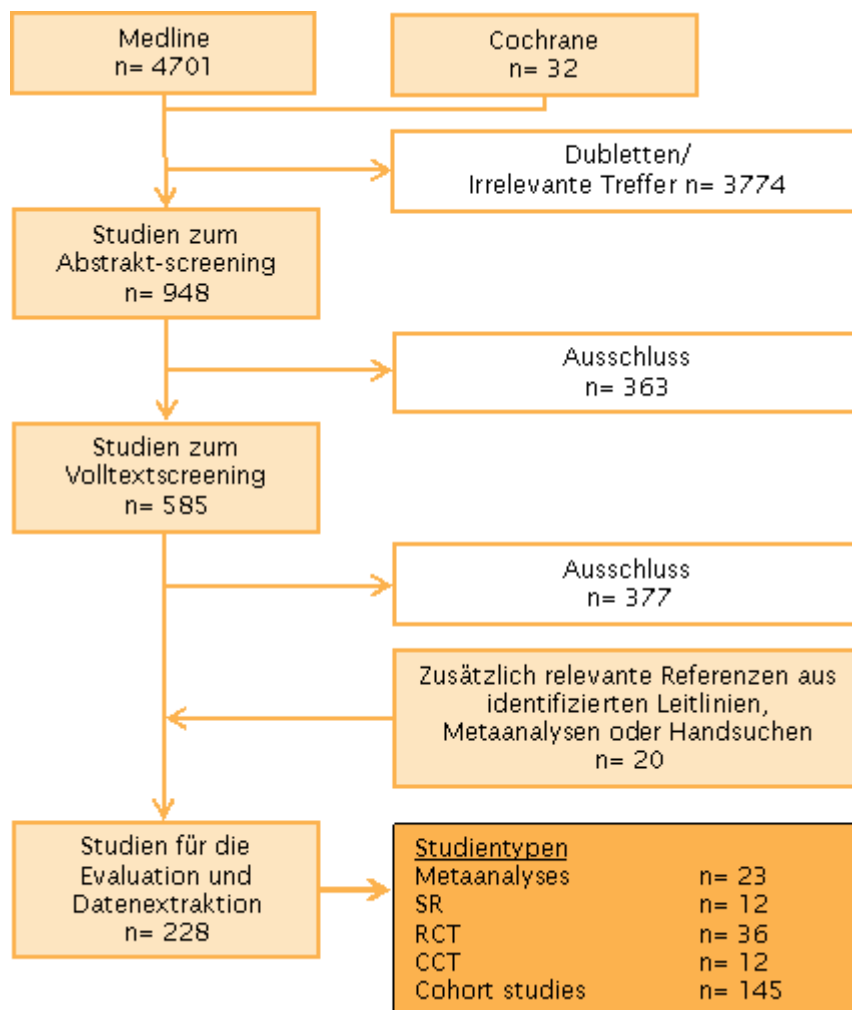
Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung von Evidenztabelle fand zwischen Oktober 2010 und Dezember 2011 statt.

### 5.2.3.2. Auswahl der Evidenz

Die in den Recherchen identifizierte Literatur der Suchebene 2 und 3 wurde von den Experten auf dem jeweiligen Themengebiet einem Titel- und Abstract- Screening unterzogen. Die ausgewählten Abstracts wurden im Volltext bestellt und nach erneuter Sichtung und Kommentierung durch Fachexperten eingeschlossen, wenn die Volltexte als relevant und methodisch geeignet bewertet wurden. Die Gründe für das Ausschließen bestimmter Studien können im Leitliniensekretariat angefragt werden.

**Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien der Suchebenen 2 und 3**

| <b>Einschlusskriterien</b>   |                        |  |
|--|------------------------|--|
| Publikationstyp  | Suchebene 2            | Metaanalysen, systematische Übersichtsarbeit, HTA auf Basis der genannten Studienarten |
|  | Suchebene 3            | randomisierte kontrollierte Studien, Fallkontroll-Studien, prospektive Kohortenstudien |
| Zeitraum   | Für neue Fragestellung | Keine zeitliche Einschränkung  |
|  | Für Update             | Ab 2003 (Rechercheende für die letzte Aktualisierung der betroffenen TK)               |
| Tumorentität: Kolorektales Karzinom  |                        |  |
| Publikationssprache: deutsch, englisch   |                        |  |
| Studie am Menschen   |                        |  |
| Volltext beschaffbar   |                        |  |
| <b>Ausschlusskriterien</b>   |                        |  |
| Andere Tumorentität  |                        |  |
| Nicht Fragestellung  |                        |  |
| Anderer Publikationstyp: z.B. Editorial, Brief, Fall-Serie (Ausnahme: TK III, bei dem auch Fallserien berücksichtigt wurden) |                        |  |
| Mehrfachpublikation mit identischem Inhalt   |                        |  |



**Abbildung 1: Überblick über die systematische Recherche der Aktualisierung 2013**

#### 5.2.3.3. Bewertung der Evidenz

Die Ergebnisse der systematischen Recherchen wurden themenspezifisch den Koordinatoren/ Fachexperten der Arbeitsgruppen als Listen mit bibliographischen Angaben und als Volltexte zur Verfügung gestellt. Die eingeschlossenen Studien wurden in Evidenztabelle extrahiert. Auf dieser Grundlage erfolgte die formal methodische Bewertung der Evidenz und Zuordnung nach den Kategorien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2009) (siehe 13.1) durch:

TK I: C. Pox

TK II: Externes Institut

TK III: N. Rahner, K. Schulmann

TK V: W. Hohenberger, S. Post, J. Hardt, P. Lux, C. Pox, A. Reinacher-Schick, Externes Institut

TK VIII: A. Holstege, C. Pox.

#### 5.2.3.4. Evidenzsynthese

Die Evidenztabelle sind in Kapitel 12.1 dargestellt.

## 5.3. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

### 5.3.1. Formales Konsensusverfahren

Das Leitlinienprogramm Onkologie sieht entsprechend dem AWMF-Regelwerk für die Konsentierung der Empfehlungen formale Konsensusfindungsprozesse vor, bei denen die beteiligten Fachgesellschaften, Institutionen und Patientenvertretungen durch ihre Mandatsträger vertreten sind. In dieser Leitlinie erfolgte die Konsentierung im Rahmen von strukturierten Konsensuskonferenzen. Zur Vorbereitung auf die Konferenzen haben die Koordinatoren der Themenkomplexe Empfehlungen und Hintergrundtexte formuliert und Empfehlungsgrade vorgeschlagen. Diese Vorarbeit wurde an alle Mitglieder der jeweiligen AG mit Bitte um Sichtung und Stellungnahme verschickt.

#### 5.3.1.1. Konsensuskonferenzen

Für die Aktualisierung 2017 gab es zwei Konsensuskonferenzen (siehe Tabelle 15 und Tabelle 16) unter der Leitung von Prof. Dr. W. Schmiegel, die von Frau Dr. M. Nothacker bzw. Herrn Dr. Follmann moderiert wurden.

Für die Aktualisierung 2011/2012 gab es zwei Konsensuskonferenzen (siehe Tabelle 17 und Tabelle 18) unter der Leitung von Prof. Dr. W. Schmiegel, welche von Prof. Dr. I. Kopp moderiert wurden.

Zur Vorbereitung der Konsensuskonferenzen wurden jeweils am Vortag die Vorschläge der Arbeitsgruppen durch Kleingruppen im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses diskutiert und Empfehlungen konsentiert. Diese wurden von zwei zertifizierten externen Leitlinienberatern (Dr. Nothacker, Dr. Follmann, Herrn Langer bzw. Prof. Dr. I. Kopp, Dr. M. Follmann) moderiert.

Der nominale Gruppenprozess war durch das folgende Vorgehen gekennzeichnet:

- Jeder Teilnehmer äußert sich zu den vor der Konferenz erhaltenen Unterlagen (Empfehlung, Empfehlungsstärke, Hintergrundtext)
- Der Moderator sammelt alle Kommentare und fasst inhaltliche Überschneidungen zusammen
- Alle Äußerungen werden diskutiert
- Änderungen werden in den Entwurf aufgenommen
- Der neue Entwurf wird zur Diskussion gestellt und gegebenenfalls nochmal modifiziert

Der zweite Konferenzteil erfolgte im Plenum und umfasste folgende Arbeitsschritte:

- Vorstellung der endgültigen Vorschläge zu Empfehlungen, Empfehlungsgrad und Hintergrundtexten durch die AG-Koordinatoren
- Klärung/ Diskussion von Rückfragen zur Evidenzgrundlage, Empfehlungsgrad, Wortlaut und Hintergrundtext
- Diskussion und Einarbeitung der Änderungsvorschläge

- Abstimmung über die endgültige Formulierung und ihre Graduierung
- Bei fehlendem Konsens erneute Diskussion
- Finale Abstimmung

Die Abstimmung erfolgte 2011/2012 bei der ersten Konsensuskonferenz anonym per TED-System und bei der zweiten Konferenz per Handzeichen. 2016 erfolgte die Abstimmung bei beiden Konsensuskonferenzen anonym per TED-System.

Infolge der Erstellung der Qualitätsindikatoren in 2012 wurde die nachträgliche Änderung einer Empfehlung notwendig. Dies geschah im DELPHI-Verfahren. Am 09.07.12 wurde allen Mandatsträger das DELPHI-Formular per Email zugestellt. Zum Stichtag am 16.07.12 gab es 37 Zustimmungen, eine Enthaltung und eine Ablehnung. Die Ablehnung enthielt als Gegenvorschlag die ursprüngliche Empfehlung. Somit erhielt die geänderte Empfehlung einen „Konsens“.

**Tabelle 15: Informationen zur 1. Konsensuskonferenz 2016**

| Erste Konsensuskonferenz |  |
|--------------------------|--|
| Leitung                  | W. Schmiegel   |
| Moderation               | M. Nothacker, M. Follmann  |
| Ort                      | Bochum   |
| Datum                    | 23./24.06.2016   |
| Inhalt                   | Kapitel 6: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement<br>Kapitel 8: Adjuvante und neoadjuvante Therapie<br>Kapitel 9: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation   |
| Teilnehmer               | H. Amthauer, D. Arnold, G. Baretton, J.F. Chenot, M. Ebert, G. Folprecht, M. Geissler, A. Glitsch, U. Graeven, M. Hass, S. Hegewisch-Becker, V. Heinemann, M. Höckel, W. Hohenberger, S. Holdenrieder, A. Jung, R. Kiesslich, T. Kirchner, F. Kolligs, J. Körber, M. Landenberger, T. Langer, H. Link, M. Neumaier, P. L. Pereira, R. Porschen, C. Pox, H.-R. Raab, C. Rödel, T. Rösch, P. Schirmacher, H. Schmidberger, W. Schmiegel, A. Schreyer, T. Seufferlein, S. Stintzing, A. Tannapfel, A. Theilmeier, J. Trojan, T. J. Vogl |

**Tabelle 16: Informationen zur 2. Konsensuskonferenz 2016**

| <b>Zweite Konsensuskonferenz</b> |   |
|----------------------------------|---|
| Leitung                          | W. Schmiegel  |
| Moderation                       | M. Nothacker  |
| Ort                              | Bochum  |
| Datum                            | 12.12.2016  |
| Inhalt                           | Kapitel 6: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement<br>Kapitel 8: Adjuvante und neoadjuvante Therapie<br>Kapitel 9: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation  |
| Teilnehmer                       | H. Amthauer, G. Baretton, W. Budach, R. Caspari, M. Ebert, G. Egidi, G. Folprecht, M. Geissler, C. T. Germer, A. Glitsch, U. Graeven, M. Hass, S. Hegewisch-Becker, V. Heinemann, M. Höckel, R. D. Hofheinz, W. Hohenberger, A. Jung, R. Kiesslich, T. Kirchner, C.H. Köhne, F. Kolligs, M. Landenberger, H. Lang, T. Langer, H. Neuhaus, M. Neumaier, M. Nothacker, P. L. Pereira, C. Pox, H.-R. Raab, T. Rösch, H. Schmidberger, W. Schmiegel, W. Schmitt, A. Schreyer, T. Seufferlein, C. Stroszczyński, A. Tannapfel, A. Theilmeier, J. Trojan, |

**Tabelle 17: Informationen zur 1. Konsensuskonferenz 2011/2012**

| <b>Erste Konsensuskonferenz</b> |  |
|---------------------------------|--|
| Leitung                         | W. Schmiegel   |
| Moderation                      | I. Kopp  |
| Ort                             | Bochum   |
| Datum                           | 01./02.04.2011   |
| Inhalt                          | Kapitel 3: Prävention asymptotische Bevölkerung<br>Kapitel 5: Risikogruppen<br>Kapitel 7: Präoperative Diagnostik und Chirurgie<br>Kapitel 10: Nachsorge   |
| Teilnehmer                      | G. Baretton, W.-O. Bechstein, B. Bokemeyer, P. Engeser, J. Epplen, W. Fischbach, M. Follmann, U. Graeven, M. Hass, M.Heike, T. Höhler, W. Hohenberger, A. Holstege, J. Hübner, K.-W. Jauch, F. Kolligs, J. Körber, M. Landenberger, H. Lang, K.-H. Link, H. Link, S. Ludt, P. Lux, C. Maar, U. Melle, J. Ockenga, R. Porschen, S. Post, C. Pox, H.-R. Raab, N. Rahner, A. Reinacher-Schick, J. Riemann, R. Sauer, S. Stemmler, W. Scheppach, K. Schulmann, A. Tannapfel, T. Vogl, C. Wagener, J. Weitz, C. Witte, C. Wittekind |

**Tabelle 18: Informationen zur 2. Konsensuskonferenz 2011/2012**

| <b>Zweite Konsensuskonferenz</b> |  |
|----------------------------------|--|
| Leitung                          | W. Schmiegel   |
| Moderation                       | I. Kopp  |
| Ort                              | Bochum   |
| Datum                            | 01.02.2012   |
| Inhalt                           | Kapitel 4:<br>Früherkennung/ Vorsorge asymptotische Bevölkerung<br>einzelne Kapitel bzw. Nacharbeiten aus Kapitel 7, 8, 9 und 10   |
| Teilnehmer                       | L. Altenhofen, H.-J. Brambs, H. Brenner, M. Follmann, M. Haß, T. Höhler, W. Hohenberger, A. Holstege, J. Hübner, M. Landenberger, S. Ludt, P. Lux, C. Maar, S. Post, C. Pox, N. Rahner, A. Reinacher-Schick, J. Riemann, K. Scheidhauer, K. Schulmann, A. Sieg, A. Tannapfel, A. Theilmeier, T. Vogl, C. Witte |

#### 5.3.1.2. **Empfehlungsgraduierung**

Die Festlegung der Empfehlungsgrade (siehe Tabelle 19) erfolgte im Rahmen der Konsensuskonferenzen durch die beteiligten Experten. In der Regel bestimmt die Evidenzklassifikation den Empfehlungsgrad. Jedoch wurden entsperchend dem AWMF-Regelwerk weitere Aspekte bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt (siehe Abbildung 2)

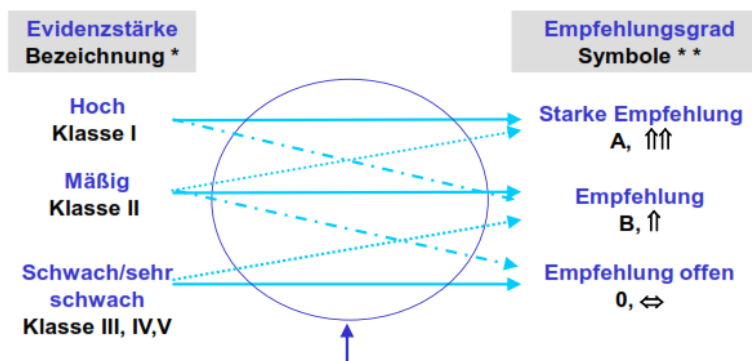


**Tabelle 19: Schema der Empfehlungsgraduierung**

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A               | Starke Empfehlung | soll           |
| B               | Empfehlung        | sollte         |
| 0               | Empfehlung offen  | kann           |

Berücksichtigt wurden hier Faktoren wie die Studienqualität, die klinische Relevanz der Studienendpunkte und die ökonomische Umsetzbarkeit im Versorgungsalltag, aber auch Patientenpräferenzen und ethische Aspekte fanden Eingang in die Überlegungen. In einigen Fällen kam es daher zu Abweichungen zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad, die im Hintergrundtext zu den Empfehlungen erläutert werden.

**Von der Evidenz zur Empfehlung: Visualisierung der klinischen Beurteilung als Prozess der Kriteriengestützten Konsensusentscheidung**



**Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):**

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

\* nach GRADE [BMJ 2004] [Bewertung der gesamten Evidenz (blau)] und Oxford Centre of Evidence based Medicine [Bewertung der Einzelstudien (Schwarz)]

\*\* Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert:

Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“;

Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen;

Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

**Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Evidenz und Empfehlung [4]**

### 5.3.1.3. Konsensusstärke

Um die Konsensusstärke festzustellen, wurde der prozentuale Anteil der den Empfehlungen zustimmenden Teilnehmer sowie die absolute Zahl der Zustimmungen ermittelt. (2016 bei beiden Konferenzen per TED-System; 2011/2012: Bei der ersten Konferenz per TED, bei der zweiten Konferenz per Handzeichen). Wurde kein Konsens

erzielt, sind die Gründe bzw. unterschiedlichen Positionen im Text dargelegt. Die Klassifizierung der Konsensusstärke ist in Tabelle 20 dargestellt.

**Tabelle 20: Klassifizierung der Konsensusstärke [4]**

| Konsensusstärke          | Prozentuale Übereinstimmung              |
|--------------------------|--|
| Starker Konsens          | Zustimmung von >95% der Teilnehmer       |
| Konsens                  | Zustimmung von >75% - 95% der Teilnehmer |
| Mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von >50 - 75% der Teilnehmer  |
| Kein Konsens             | Zustimmung von <50% der Teilnehmer       |

### 5.3.2. Darstellung der Kernaussagen im Leitlinientext

In der Langfassung der Leitlinie sind die Kernaussagen in Form von Empfehlungskästen dargestellt. So heben sie sich stark vom Hintergrundtext ab. Es gibt Kästen für Empfehlungen und Statements (Erläuterung spezifischer Sachverhalte oder Fragestellungen). Je nach Kasten enthalten sie Zusatzinformationen wie Empfehlungsgrad, Evidenzstärke, Konsensusstärke und zugrunde liegende Literatur sowie das Jahr der letzten Überarbeitung.

Für Zusatzinformationen und für die übersichtliche Darstellung komplexer Zusammenhänge wurde die Tabellenform gewählt oder Schaubilder generiert.

## 6. Qualitätsindikatoren

### 6.1. Primäre Ableitung von Qualitätsindikatoren in 2012

Zur Ableitung bzw. Entwicklung von Qualitätsindikatoren wurden für diese Leitlinie folgende in Deutschland bereits bestehende bzw. geplante Datenerhebungen im Vorfeld berücksichtigt:

- Basisdatensatz der klinischen Krebsregister mit der organspezifischen Ergänzung Kolorektales Karzinom (Quelle: <http://www.tumorzentren.de/onkol-basisdatensatz.html>)
- Qualitätsindikatorensatz des AQUA-Instituts für die sektorenübergreifende Qualitätssicherung (Quelle: [http://www.sgg.de/sgg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht\\_Kolorektales\\_Karzinom.pdf](http://www.sgg.de/sgg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht_Kolorektales_Karzinom.pdf))

Die Generierung der neuen Qualitätsindikatoren aus der überarbeiteten Leitlinie wurde in folgenden Schritten durchgeführt:

1. Bestandsaufnahme: Zusammenstellung und Analyse der oben genannten Quellen
2. Soweit möglich wurden im Vorfeld des Anwesenheitstreffens aus den starken Empfehlungen der aktuellen Leitlinienversion mögliche Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Es wurden sowohl evidenzbasierte als auch Expertenkonsens basierte starke (A-) Empfehlungen berücksichtigt.
3. In einem Treffen der Mitglieder der Leitlinienkommission und Vertretern der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des AQUA-Instituts am 05.06.2012 wurden die bereits bestehenden bzw. geplanten Datenerhebungen (ADT, AQUA) als potentielle Basis für die zu entwickelnden QI der Leitlinie zu Grunde gelegt. In dem Treffen wurden den Teilnehmern der Prozessablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. Die unter 2. generierte Zusammenstellung aus den Empfehlungen der Leitlinie wurde diskutiert und entschieden, ob aus der Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Für die potentiellen QI, für die bereits Daten aus den Kennzahlen des Zertifizierungssystems der zertifizierten Darmkrebszentren vorlagen, wurden die Jahresauswertungen 2012 im Rahmen des Treffens gezeigt (Jahresbericht 2012: [http://www.onkozert.de/downloads/dz\\_allgemein\\_benchmarking\\_2012%28120525%29-A16.pdf](http://www.onkozert.de/downloads/dz_allgemein_benchmarking_2012%28120525%29-A16.pdf)). Die Auswertungen der Kennzahlen verdeutlichen das Verbesserungspotential der konsentierten QI 5, 6 und 7. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung:

#### Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen QI:

Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)

Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential

Sonstiges  
(mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

4. Dieses vorselektierte Set von potentiellen QI wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie mittels eines standardisierten Bogens durch das interdisziplinäre Gremium der Leitliniengruppe bewertet (in Anlehnung an Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Expertenkreis Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF. Qualitätsindikatoren – Manual für Autoren . äzq Schriftenreihe Band 36, Make a Book, Neukirchen, Zugriff 27.06.2012). Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75% Zustimmung („Trifft eher zu“ und „Trifft zu“ und „Nein, kein Risiko für nicht korrigierbare Fehlsteuerung) bei jedem Kriterium.

|  | 1<br>Trifft<br>nicht zu | 2<br>Trifft eher<br>nicht zu | 3<br>Trifft eher<br>zu | 4<br>Trifft zu |
|--|-------------------------|------------------------------|------------------------|----------------|
| <p><b>1. Kriterium:</b></p> <p>Bedeutung des mit dem QI erfassten Qualitätsmerkmals für das Versorgungssystem (Bedeutung)</p> <p>Folgende Aussage wird bewertet: "Der Indikator erfasst wesentliche Aspekte der Lebensqualität, Morbidität oder Mortalität."</p> |                         |                              |                        |                |
| <p><b>2. Kriterium:</b></p> <p>Klarheit der Definitionen</p> <p>Folgende Aussage wird bewertet: "Der Indikator ist klar und eindeutig definiert."</p>  |                         |                              |                        |                |
| <p><b>3. Kriterium:</b></p> <p>Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung</p> <p>Folgende Aussage wird bewertet: „Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den genannten Akteuren beeinflusst werden kann.“</p>                   |                         |                              |                        |                |
|  | <b>Ja</b>               |                              | <b>Nein</b>            |                |
| <p><b>4. Kriterium:</b></p> <p>Berücksichtigung potenzieller Risiken / Nebenwirkungen.</p> <p>Folgende Fragestellung ist zu beantworten (Teilaspekt): „Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?“</p>                  |                         |                              |                        |                |

5. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte eine methodisch moderierte Telefonkonferenz (12.07.12), in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Bereits in dem Anwesenheitstreffen hatte die Leitlinienkommission

beschlossen, nicht nur Strukturqualitätsziele, sondern auch Ergebnisqualitätsziele zu berücksichtigen, für die es keine starke Empfehlung in der Leitlinie gibt. Die Experten waren sich einig, dass die Erhebung der Daten für Anastomoseninsuffizienzen Rektumkarzinom und Kolonkarzinom einen erheblich Mehrwert für die klinische Versorgung darstellen, da gerade in diesen Bereichen deutliche Qualitätsunterschiede bestehen und somit ein großes Potential für eine Qualitätsverbesserung mithilfe von Qualitätsindikatoren. Darüber hinaus wurde von Seiten der Patientenvertreter auf die Wichtigkeit eines Qualitätsindikators für die adäquate präoperative Stomaanzeichnung hingewiesen. Der Text der entsprechenden Empfehlung wurde diskutiert und geändert, sodass eine konsensfähige starke Empfehlung entstand. Diese wurde im standardisierten Umlaufverfahren (DELPHI) konsentiert. Am Ende der Telefonkonferenz wurde vereinbart, dass für die 3 Themenbereiche 3 mögliche QI beschrieben werden.

6. Analog den Schritten 4-5 wurden die 3 zusätzlichen QI bewertet und in einer zweiten Telefonkonferenz am 14.08.2012 das finale Set von 10 Qualitätsindikatoren konsentiert.

Das Set der konsentierten Qualitätsindikatoren findet sich in der Langversion und Kurzversion der Leitlinie. Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren, die o.g. Basisdatensätze als auch die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat erhältlich.

## 6.2. Aktualisierung der Qualitätsindikatoren 2017

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet und aktualisiert. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [5].

Die Generierung der neuen und die Bewertung der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren wurden in folgenden Schritten durchgeführt:

### 6.2.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits definierten internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte keine Einschränkung des Suchzeitraums oder der Sprache.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind im Anhang 13.1 aufgeführt.

Die Recherche führte zu 1 nationalen QI (Früherkennungskoloskopie) und einer Reihe von internationalen QI, die ebenfalls in dem Dokument zusammengefasst wurden (Anhang 13.1).

### 6.2.2. **Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potentieller QI)**

Soweit möglich, wurden im Vorfeld des Anwesenheitstreffens (siehe 1.3) aus den starken Empfehlungen der aktualisierten Kapitel 6,8 und 9 (n= 38) potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. In die Liste wurden auch die bereits bestehenden 10 QI aus der LL Version 2013 integriert. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen QI wurden den Mitgliedern der AG im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

### 6.2.3. **Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)**

Das Treffen der AG QI, die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe, je einem Vertreter der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 23.05.2017 statt. In dem Treffen wurden den Teilnehmern der Prozessablauf der QI-Erstellung sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. Zu den bereits bestehenden QI wurden den Teilnehmern die Ergebnisse aus den Jahresberichten der zertifizierten Darmkrebszentren vorgestellt<sup>5</sup>.

Bei den bestehenden QI aus der LL Version 2013 wurde auf Basis der Informationen aus der klinischen Versorgung (= Jahresberichte) und der ggf. im Aktualisierungsverfahren geänderten zugrundeliegenden Empfehlung entschieden, ob der QI bestehen bleiben soll oder nicht.

Ergebnisse der Bewertung der bisherigen QI (2013):

3 der 10 QI wurden gestrichen, die anderen unverändert belassen:

- KRK 2: Untersuchung Lymphknoten: QI/Empfehlung ist vollständig in der klinischen Versorgung umgesetzt, es besteht kein Verbesserungspotential.
- KRK 4: Angabe Resektionsrand: QI wird ersetzt durch neuen QI, der neben dem Resektionsrand noch weitere Parameter aufgreift.
- KRK 7: Neoadjuvante Radio- und Radiochemotherapie: Zugrundeliegende Empfehlung wurde im update bearbeitet und abgeschwächt, so dass ein QI potentiell zu Fehlsteuerung führen könnte

Darüber hinaus wurde die unter 1.2 generierte Zusammenstellung aus den neuen Empfehlungen der Leitlinie und der internationalen QI diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller QI generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung:

<sup>5</sup> Verfügbar unter Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Darmkrebszentren. Verfügbar: [https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/dz\\_jahresbericht-2017-A1\\_170616.pdf](https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/dz_jahresbericht-2017-A1_170616.pdf)

**Tabelle 21: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen QI**

| Nr.        | 1  | 2  | 3   | 4   |
|------------|--|--|---|---|
| Begründung | Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben) | Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential | Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen | Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen) |

Die Diskussion und primäre Sichtung der QIs ergab ein Set von 4 potentiellen QIs und 7 QIs aus der LL 2013. Einer der 4 potentiellen QI´s (Erfassung Familienanamnese) wurde aus dem Dokument der internationalen Recherche ausgewählt, ohne korrespondierende starke Empfehlung der Leitlinie.

#### 6.2.4. Bewertung

Das vorselektierte Set der 4 potentiellen QI wurde mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch das interdisziplinäre Gremium der Leitlinien-gruppe bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG pro Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wurden die QI, bei denen mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am QI-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

| QI-Nr.  | Möglicher Qualitätsindikator   | Empfehlung | Angaben der S3 Leitlinie im Hinblick auf a) Qualitätsziel und b) Evidenzgrundlage |
|---|--|------------|---|
| 1.  | Z  |            |   |
|   | N  |            |   |
| <b>Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 05/2017):</b>  |  |            |   |
| <b>[dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt]</b>   |  |            |   |
| Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: |  |            | ja / nein   |
| Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG:  |  |            | ja / nein   |
| Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?   |  |            |   |
|   |  |            | <b>Nein</b>   |
|   |  |            | <b>Ja</b>   |
| 1.  | <b>Kriterium:</b><br>Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotentiale. |            |   |



| QI-Nr. | Möglicher Qualitätsindikator  | Empfehlung | Angaben der S3 Leitlinie im Hinblick auf a) Qualitätsziel und b) Evidenzgrundlage |  |
|--------|---|------------|---|--|
| 2.     | <b>Kriterium:</b><br>Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.  |            |   |  |
| 3.     | <b>Kriterium:</b><br>Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.            |            |   |  |
| 4.     | <b>Kriterium:</b><br>Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?  |            |   |  |
| 5.     | <b>Kriterium:</b><br>Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand |            |   |  |

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

|   | Kommentar |
|---|-----------|
| <b>Risikoadjustierung</b><br>Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen? |           |
| <b>Implementierungsbarrieren</b><br>Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?   |           |

### 6.2.5. Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 14.06.2017 eine moderierte Telefonkonferenz in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde ein finales Set von 11 QI konsentiert. Im Vergleich zum QI Set von 2013 wurden 4 neue QI aufgenommen.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder dem Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

## 7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die fertige Langfassung ist allen Mitgliedern der Leitlinienüberarbeitung zur Kommentierung zugegangen.

Inhaltlich geprüft wurden Lang- und Kurzversion und Leitlinienreport von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften, Institutionen und Patientenvereinigungen.

Die für die Aktualisierung 2017 ursprünglich geplante öffentliche Konsultation der Leitlinie erfolgte nicht, da durch die notwendig gewordene zweite Konsensuskonferenz die Projektdauer deutlich verlängert werden musste.

## 8. Redaktionelle Unabhängigkeit und Interessenkonflikte

Die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation, der Deutschen Krebshilfe. Für die ausschließlich ehrenamtliche Arbeit der Mandatsträger und Experten, ohne die die S3-Leitlinie nicht zu realisieren gewesen wäre, ist ihnen zu danken.

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten ab. Die offengelegten Sachverhalte, die auf Interessenkonflikte hinweisen, sind in Kapite I 13.3 aufgeführt.

Die Relevanz von Interessenkonflikten für die Leitlinie wurde bei mehreren Veranstaltungen (Kick-Off-Treffen und Konsensustreffen) und per E-Mail wiederholt diskutiert. Bei der Aktualisierung 2010-2013 (Version 1) erfolgte die Sichtung und Bewertung der offengelegten Sachverhalte durch die Koordinatoren.

### Vorgehen bei der Aktualisierung 2016/2017

Für den Aktualisierungsprozess 2015-2017 (Version 2) sichtete Prof. Kolligs als Interessenskonfliktbeauftragter der Leitliniengruppe die offengelegten Sachverhalte.

Auf Vorschlag von Prof. Kolligs entschied die Leitliniengruppe, keine Einschränkungen bzgl. der Abstimmung oder Beratung bei einzelnen Personen vorzunehmen, da angesichts des methodischen Vorgehens und der multidisziplinären Zusammensetzung der Leitliniengruppe kein Risiko für eine unangemessene Verzerrung der Leitlinienempfehlungen (Interessenkonflikt) gesehen wurde.

Beim Aktualisierungsprozess 2010-2013 hatte sich Prof. Schmiegel aufgrund eines möglichen Interessenskonfliktes bei den Abstimmungen zum FOBT/iFOBT, genetischer Stuhltests und M2-PK enthalten.

Die Gefahr der Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde u.a. reduziert, indem für die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur politisch besonders brisanter Themen externe Institute beauftragt worden sind. Die formale Konsensbildung und die interdisziplinäre Erstellung sind weitere Instrumente, die Einflussnahme der Industrie zu minimieren.

## 9. Verbreitung und Implementierung

Die überarbeitete Leitlinie steht als Langversion, als Kurzfassung im Internet auf den Homepages der AWMF, der DKG, der DKH und der DGVS zum kostenlosen Download bereit. Zusätzlich ist eine Veröffentlichung in der Zeitschrift für Gastroenterologie erfolgt [1]. Eine Veröffentlichung in weiteren Zeitschriften ist angestrebt.

Die Erstellung einer dreiteiligen Patientenleitlinie und die Übersetzung der Langfassung ins Englische wurden bei der ersten Aktualisierung der Leitlinien im Rahmen des OL (Version 1) realisiert. Beides wird ebenfalls aktualisiert.

In der Vergangenheit haben zudem sich die Darmkrebszentren als eine zentrale Maßnahme zur Implementierung der Leitlinie etabliert. Die im Rahmen der Aktualisierung definierten Qualitätsindikatoren werden in die Erhebungsbögen für Darmkrebszentren aufgenommen. Über die Erhebung der Qualitätsindikatoren in den klinischen Krebsregistern kann die Umsetzung der Leitlinie zusätzlich unterstützt werden.

Als zusätzliches Instrument zur Verbesserung der Implementierung gelten Klinische Algorithmen. Diese wurden erstellt zur HNPCC-Diagnostik, ICH/ MSI zur Abklärung Mismatch-Reperatur-Defekt, Vorsorge HNPCC/ Lynch-Syndrom, Lokales Staging beim KRK und zum CRM. Diese Algorithmen sind in den entsprechenden Kapiteln der Langversion abgebildet.

## 10. Amendment 2018

Im Jahr 2018 wurden im Rahmen eines Amendments das folgende Thema aktualisiert:

Kapitel 8.1.6.3: Dauer der adjuvanten Therapie (Version 2.1)

Die Aktualisierung des Themas wurde bereits im Report der Version 2.0 im Kapitel ‚Ausblick‘ angekündigt. Bei Veröffentlichung der Version 2.0 waren die Daten zur IDEA-Studie [6, 7] als Kongress-Vortrag bekannt, die Vollpublikation der Auswertung war aber noch nicht verfügbar (siehe Kapitel 8.1.6.1 der Version 2.0).

Im Rahmen des Amendments wurde auch das Thema HIPEC (Kapitel 9.14.3) diskutiert. Da die neueren Daten nur als Kongress-Abstract [8] aber nicht als Vollpublikation vorlagen, entschied sich die Leitliniengruppe bis zur Verfügbarkeit Vollpublikation mit der Überarbeitung des Themas zu warten.

Im Rahmen des Amendments wurde zudem die bisherigen Empfehlung 10.17 zur Nachsorge bei pT1-Low-Risk<sup>6</sup> gestrichen, da im Rahmen der Aktualisierung 2017 (Version 2) eine aktuellere Empfehlung (6.15) zum Thema formuliert wurde. Die Redundanz war erst nach Publikation der Version 2 aufgefallen.

### 10.1. Methodisches Vorgehen

Die IDEA-Studie [6, 7] wurde zunächst im Rahmen der AG zum Kapitel 8: Adjuvante und neoadjuvante Therapie ([siehe Tabelle 2](#)) diskutiert und ein Überarbeitungsvorschlag erarbeitet.

Eine ergänzende Literaturrecherche zu dem Thema fand nicht statt, da die Studie selbst eine Metaanalyse der maßgeblichen RCTs darstellt und daher zusätzliche Daten aus weiteren unberücksichtigten RCTs nicht zu erwarten waren.

### 10.2. Formale Konsensfindung

Zur Konsentierung der neuen Empfehlungsvorschläge erfolgte ein DELPHI-Verfahren mittels Online-Abstimmung. Hierzu wurden alle Mitglieder der Leitliniengruppe eingeladen und ggf. mehrfach erinnert. Es beteiligten sich 38 Personen an der Abstimmung. Bereits in der ersten Abstimmungsrunde wurde für alle vorgelegten Empfehlungsvorschläge ein Konsens (>75 %) erreicht (100%/88%/88%). Das Ergebnisprotokoll der Online-Abstimmung kann beim OL-Office angefordert werden.

Da es sich bei der abzustimmenden Empfehlung nicht um ein neues Medikament und/oder eine zusätzliche Therapie handelte, erschien ein Ausschluss einzelner Mitglieder von der Abstimmung aufgrund von Interessenkonflikten nicht erforderlich.

## 11. Ausblick

Im Rahmen dieser Aktualisierung wurden bereits Themen für die nächste Aktualisierung identifiziert. Dies sind sowohl bisher nicht in der Leitlinie besprochene Themen als auch bereits enthaltene Themen, zu denen Aktualisierungsbedarf gesehen wird:

<sup>6</sup> Nach lokaler Abtragung eines pT1-Low-Risk Karzinoms sollten lokale endoskopische Befundkontrollen nach 6, 24 und 60 Monaten erfolgen.

- Beginn der Früherkennung/Vorsorge für Männer
- Bewertung des Nutzens des iFOBT vs. gFOBT

## 12. Literaturrecherchen

### 12.1. Recherchestrategie / Evidenztabelle

#### 12.1.1. Kapitel 3 (Prävention asymptotische Bevölkerung) – Version 1 (2013)

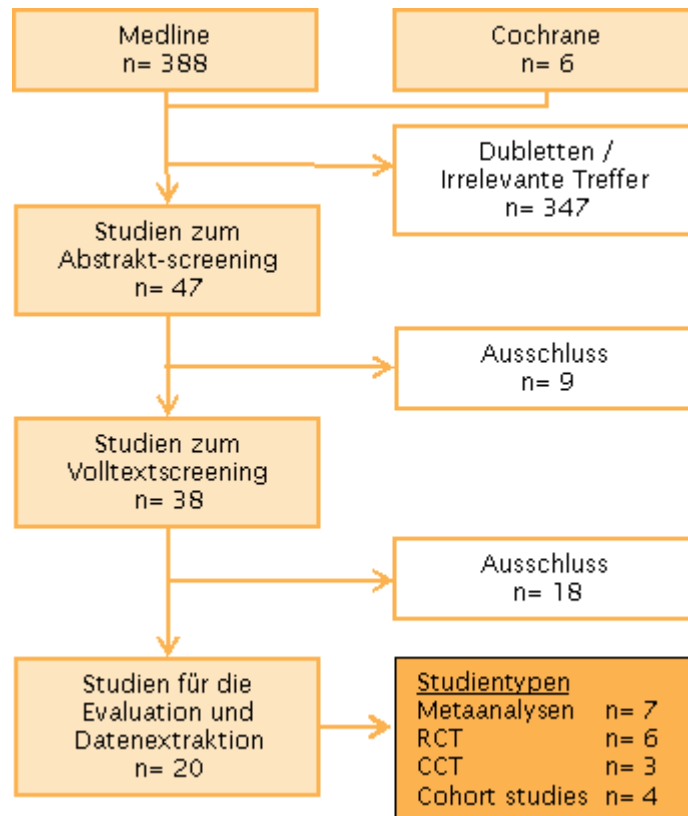


Abbildung 3: Ergebnisse der Recherchen zum Kapitel 3

12.1.1.1. **Suchebene 2: Meta-Analysen**

| Database                                | Suche   | Datum      | Treffer | Identifizierte abstracts | Eingeschlossene Volltexte |
|---|---|------------|---------|--------------------------|---------------------------|
| Cochrane Database of Systematic Reviews | "colorectal neoplasms" in Title, Abstract or Keywords and prevention in Title, Abstract or Keywords, from 2003 to 2010  | 28.09.2010 | 6       | 2                        | 2                         |
| MEDLINE via Pubmed                      | "colorectal neoplasms"[MeSH Terms] AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields])) AND "Meta-Analysis"[Publication Type] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang])) AND ("2003/06"[PDAT] : "2010/06"[PDAT])) | 04.10.2010 | 194     | 47                       | 11                        |

## 12.1.1.2. Suchebene 3: Primärliteratur

## Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

| Suchfragen                             | Suchzeitraum   | Suchdatum  | Treffer | Identifizierte Abstracts (nach Dubletten-abgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Identifizierte Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzenrecherche) |
|--|----------------|------------|---------|--|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Nahrungszubereitung (Fette/Fettsäuren) | Bis 09.03.2011 | 09.03.2011 | 95      | 12   | 9                         | 3                                    | 3                                     | 0   |
| Acrylamid                              | Bis 09.03.2011 | 09.03.2011 | 18      | 5  | 0                         | 5                                    | 3                                     | 0   |
| Magnesium                              | Bis 21.10.2010 | 21.10.2010 | 5       | 1  | 0                         | 1                                    | 1                                     | 0   |
| Selen                                  | Bis 21.10.2010 | 21.10.2010 | 16      | 8  | 0                         | 8                                    | 7                                     | 0   |
| Folsäure                               | Bis 21.10.2010 | 21.10.2010 | 34      | 9  | 0                         | 9                                    | 3                                     | 0   |
| Cox-2                                  | Bis 31.10.2010 | 31.10.2010 | 26      | 12   | 0                         | 12                                   | 3                                     | 0   |



**12.1.1.3. Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch Nahrungszubereitung (Fast-food/ Fette) beeinflusst?****Suchstrategie**

- #1 colorectal
- #2 colonic
- #3 sigmoid
- #4 rectal
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 neoplasms
- #7 tumor
- #8 carcinoma
- #9 #6 or #7 or #8
- #10 #5 and #9
- #11 prevention and control
- #12 risk
- #13 #11 or #12
- #14 #10 and #13
- #15 fat intake
- #16 animal fat
- #17 dietary fat

#18 fast food

#19 #15 or #16 or #17 or #18

#20 #14 and #19

#21 #20, Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, English, German

**Evidenztabelle**

| Referenz | Studientyp        | Teilnehmer<br>FU  | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen                  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-------------------|---|--|-----------|-----------------------------|--|--|-----|
| [9]      | Meta-Analysis     | 6 prospective cohort studies (1070 CRC-cases) and 3 case-control studies<br><br>FU 3-17 years | Association of animal fat intake and colorectal cancer risk  |           | Colorectal cancer incidence | SRRE between highest and lowest intake<br><br>for cohort studies: 1.04 (95% CI: 0.83, 1.31)<br><br>for cohort and case-control studies: 1.15 (95%CI: 0.93, 1.42) | no association between animal fat consumption and colorectal carcinogenesis                | 2a  |
| [10]     | Combined Analysis | 13 case-control studies (5,287 cases of colorectal  | Association of dietary fat intake and colorectal cancer risk |           | colorectal cancer incidence | Odds ratio lowest to highest quintile all 0.92 (95% CI 0.77-1.10)<br><br>Men 0.90 (0.72 - 1.13)<br><br>Women 0.98 (0.73-1.32)                                    | no energy-independent association between dietary fat intake and risk of colorectal cancer | 3a  |

|      |                   |   |   |  |                                   |  |   |    |
|------|-------------------|---|---|--|-----------------------------------|--|---|----|
|      |                   | cancer;<br>10,470<br>controls)  | adjusted for<br>total energy<br>intake                                      |  |                                   |  |   |    |
| [11] | Meta-<br>Analysis | 13<br>prospective<br>cohort<br>studies<br>(3,635<br>cases and<br>459,910<br>participants<br>) | Association<br>of dietary<br>fat intake<br>and<br>colorectal<br>cancer risk |  | colorectal<br>cancer<br>incidence | Combined RRs (95%CI) 0.99<br>(0.89,1.09) for total dietary fat | dietary fat may not be<br>associated with an<br>increased risk of CRC | 2a |

#### 12.1.1.4. Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Aufnahme von Acrylamid beeinflusst?

##### Suchstrategie

("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND ("acrylamide"[MeSH Terms] OR "acrylamide"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))

##### Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp               | Teilnehmer<br>FU                                | Intervention                                       | Kontrolle | Zielgrößen                  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------------------|---|--|-----------|-----------------------------|--|---|-----|
| [12]     | Prospective Cohort study | N= 5000;<br>2190 cases of crc<br>13.3 years FU  | Association of acylamide intake and GI-cancer risk |           | Colorectal cancer incidence | HR (95% CI) between highest vs. lowest quintile intake: 1.00 (0.96-1.06)   | no association between dietary acrylamide intake and cololorectal cancer risk             | 2b  |
| [13]     | Prospective Cohort study | 45,306 men;<br>676 cases of crc<br>9.3 years FU | Association of acylamide intake and CRC risk       |           | Colorectal cancer incidence | RR (95% CI) between highest vs. lowest quartile intake<br>0.95 (0.74-1.20) | no significant association between acrylamide intake and risk of colorectal cancer in men | 2b  |

| Referenz | Studientyp               | Teilnehmer<br>FU                                 | Intervention                                 | Kontrolle | Zielgrößen                  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------------------|--|--|-----------|-----------------------------|---|---|-----|
| [14]     | Prospective Cohort study | 61,467 women; 504 cc, 237 rc<br>15.1 years<br>FU | Association of acylamide intake and CRC risk |           | Colorectal cancer incidence | multivariate-adjusted relative risk (95% CI; p for trend) comparison of highest vs. lowest quintile intake) 0.9 (0.7–1.3; p = 0.85) | acrylamide intake in the amounts taken in through diet do not increase the risk of colorectal cancer in women | 2b  |

**12.1.1.5. Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Einnahme von Magnesium beeinflusst?****Suchstrategie**

#1 colorectal

#2 colonic

#3 sigmoid

#4 rectal

#5 #1 or #2 or #3 or #4

#6 neoplasms

#7 tumor

#8 carcinoma

#9 #6 or #7 or #8

#10 #5 and #9

#11 prevention and control

#12 #10 and #11

#13 magnesium

#14 #12 and #13, Limits: Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, English, German

## Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp               | Teilnehmer<br>FU                           | Intervention                                 | Kontrolle | Zielgrößen                  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------------------|--|--|-----------|-----------------------------|--|---|-----|
| [15]     | Prospective cohort study | 38.345 women,<br>259 crc<br>11 years<br>FU | Association of magnesium intake and CRC risk |           | Colorectal cancer incidence | Multivariate RR comparison of highest vs. lowest quintile intake: 0.97 (95% CI,0.63-1.49) (P for trend = 0.88) | little support for an inverse association between total magnesium intake and colorectal cancer incidence in women | 2b  |

**12.1.1.6. Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Einnahme von Selen beeinflusst?****Suchstrategie**

#1 colorectal

#2 colonic

#3 sigmoid

#4 rectal

#5 #1 or #2 or #3 or #4

#6 neoplasms

#7 tumor

#8 carcinoma

#9 #6 or #7 or #8

#10 #5 and #9

#11 prevention and control

#12 #10 and #11

#13 selenium

#14 #12 and #13, Limits: Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, English, German

**Evidenztabelle**



| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--|--|---|-----------|---|---|--|-----|
| [16]     | Combine d analysis of data from three randomi zed trials | 1763 participants , with recently removed adenoma<br>FU 3-4 years  | Association of selenium blood concentrati on and risk of developing new adenoma |           | Adenoma recurrence  | OR comparison of highest vs. lowest quartile 0.66 (95% CI 0.50 - 0.87); p for trend = 0.006   | Higher selenium status may be related to decreased risk of colorectal cancer   | 2b  |
| [17]     | RCT  | 1312 participants with a history of basal cell or squamous cell carcinoma of the skin, Selenium group 653, Placebo group 659.<br>FU: 7.4 years | 200 µg selenized yeast  | Placebo   | Primary end points: skin BCC and SCC<br><br>Secondary end points: total mortality and cancer mortality, as well as the incidences of lung, colorectal, and prostate cancers | Total cancer incidence HR = 0.75, 95% CI = 0.58-0.97, P = 0.03<br>Colorectal cancer incidence HR=0.46, 95% CI = 0.21-1.02, P = 0.057. | This trial supports the efficacy of selenium supplementation in reducing total cancer incidence, total cancer mortality, and the incidence of colorectal cancer. | 2b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE                         |
|----------|------------|---|--|-----------|---|---|--|-----------------------------|
| [18]     | CCT        | 28 patients with polyp > 1 cm, 24 patients with cancer, 35 controls   |  |           | relationship of serum selenium status with the presence of large size colorectal adenomas and colorectal cancer | serum selenium levels were significantly lower in patients with cancer than in healthy controls in subjects < and > 60 years ( $p < 0.0055$ ). In subjects aged <60 yr, mean serum selenium levels were significantly lower in both patients groups than in controls ( $p = 0.0001$ ), whereas in subjects aged > 60 yr, there were no differences among groups ( $p = 0.62$ ). | High selenium status may decrease the risk of large size adenomas in a low selenium geographical area, this preventive effect seems to be exclusive to subjects <60 yr.                        | 3b                          |
| [19]     | RCT        | 35 533 men (Placebo 8696, Vitamin E 8737, Selenium 8752, Selenium + Vit. E 8703)<br><br>Mean FU: 5.46 years | 200 µg Selenium, 400 IU Vitamin E or combination of both | Placebo   | Prostate cancer and prespecified secondary outcomes, including lung, colorectal, and overall primary cancer     | no statistically significant differences in the rates of prostate cancer between the 4 groups<br><br>Colorectal cancer:<br>Placebo HR 1.00 (reference)<br>Vitamin E HR 1.09 (0.69-1.73)<br>Selenium HR 1.05 (0.66-1.67)<br>Selenium + Vit. E HR 1.28 (0.82-2.00)  | selenium, vitamin E, or selenium + vitamin E did not prevent prostate cancer in the generally healthy, heterogeneous population of men in SELECT. So significant differences in CRC incidence. | 2b (only secondary outcome) |

| Referenz | Studientyp                   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle                             | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|------------------------------|--|---|---------------------------------------|--|---|--|-----|
| [20]     | Case-control study           | 758 cases with advanced colorectal adenoma and 767 sex- and race-matched controls              | Association of blood selenium concentration and advanced colorectal adenoma of the distal colon | Controls had a negative sigmoidoscopy | Advanced colorectal adenoma recurrence of the distal colon | OR comparison of highest vs. lowest quintile : 0.76<br>(95% CI 0.53-1.10; Ptrend = 0.01]              | Selenium may reduce the risk of developing advanced colorectal adenoma   | 3b  |
| [21]     | Secondary analysis of an RCT | 1312 participants ,<br>598 participants underwent sigmoidoscopy or colonoscopy<br>7.6 years FU | 200 µg selenized yeast  | Placebo                               | Incidence of prevalent and incident adenomas               | prevalent adenomas: OR 0.67, 95% CI 0.43-1.05)<br>incident adenomas: OR 0.98 (95% CI 0.57-1.68)       | Selenium supplementation was associated with a significantly reduced risk of prevalent adenomas, but only among subjects with either a low baseline selenium level or among current smokers. | 3b  |
| [22]     | CCT                          | 552 subjects, 276 cases  |   | Controls had a negative               | To investigate the relation between                        | compared with the lowest quintile, the highest quintile of total serum selenium was associated with a | Our findings do not indicate a clear association between   | 3b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up | Intervention | Kontrolle   | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren                                 | LoE |
|----------|------------|------------------------|--------------|-------------|---|---|---|-----|
|          |            | and 276 controls       |              | colonoscopy | prediagnostic serum selenium concentrations and colorectal adenomas | modest reduction in risk of adenoma recurrence (OR, 0.76; 95% CI, 0.44–1.30), but there was no apparent trend in risk. When we analyzed total serum selenium as a continuous variable, the adjusted OR associated with a 25 ug/liter increase in serum selenium was 0.91 (95% CI, 0.73–1.16). | serum selenium concentrations and adenoma recurrence. |     |

**12.1.1.7. Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Einnahme von Folsäure beeinflusst?****Suchstrategie**

#1 colorectal

#2 colonic

#3 sigmoid

#4 rectal

#5 #1 or #2 or #3 or #4

#6 neoplasms

#7 tumor

#8 carcinoma

#9 #7 or #8 or #9

#10 #6 and #10

#11 prevention and control

#12 #10 and #11

#13 folic acid (Title/ Abstract)

#14 folate (Title/ Abstract)

#15 #13 or #14

#16 #12 and #15 Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, English, German

## Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp    | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention  | Kontrolle   | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|---------------|---|---|---|---|---|---|-----|
| [23]     | Meta-analysis | 1. 3 RCTs with patients with history of adenomas (429 patients in folic acid group, 411 patients in placebo group)<br><br>FU 3 years<br><br>2. 3 RCTs examined general population with no increased risk of colorectal cancer (5523 pat. in folic acid group, 5539 pat. in placebo group)<br><br>FU 5-7 years | 1. Folic acid supplementation (0,5 – 5 mg/day)<br><br>2. Folic acid supplementation (2,5 or 20 mg/day) +/- other vitamins | 1. Placebo<br>2. Placebo in 2 studies, 1 study placebo + beta-carotene) | 1. adenoma recurrence<br>2. colorectal cancer incidence | 1. RR 0.93, 95% CI 0.61-1.41<br>2. RR 1.13 95% CI 0.77-1.64 | No evidence that folic acid is effective in the chemoprevention of adenomas or CRC. | 1a  |
| [24]     | Meta-analysis | Five prospective RCTs with patients with history of adenomas (805 patients in the folate and 775 in the placebo groups)   | Folic acid supplementation (0,5 – 5 mg/day)   | Placebo   | Adenoma recurrence                                      | OR = 1.08<br>95% CI;0.87,1.33; p =0.49                      | No potential benefit for folate supplementation.                                    | 1a  |

| Referenz | Studientyp                                       | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention                                       | Kontrolle | Zielgrößen             | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--|--|--|-----------|------------------------|---|---|-----|
| [25]     | Pooled analysis of 13 prospective cohort studies | 725.134 participants with 5.720 incident colon cancers<br>follow-up 7-20 y | Association of folate intake and Colon cancer risk |           | Colon cancer incidence | RR of highest vs. lowest quintile intake: 0.92<br>95% CI 0.84-1.00 for dietary folate<br>RR: 0.85 95% CI 0.77-0.95 for total folate | Higher folate intake is modestly associated with reduced risk of colon cancer | 2a  |

**12.1.1.8. Schlüsselfrage: Wird das sporadische KRK-Risiko durch die Einnahme von COX-2 Inhibitoren beeinflusst?****Suchstrategie**

- #1 colorectal
- #2 colonic
- #3 sigmoid
- #4 rectal
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 neoplasms
- #7 tumor
- #8 carcinoma
- #9 #7 or #8 or #9
- #10 #6 and #10
- #11 prevention and control
- #12 #10 and #11
- #13 COX-2 inhibitor
- #14 celecoxib [Supplementary Concept]
- #15 rofecoxib [Supplementary Concept]
- #16 #13 or #14 or #15
- #17 #12 and #16, Limits: Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, English, German



## Evidenztabelle

| Referenz | Studien-typ | Teilnehmer FOLLOW-UP   | Intervention   | Kontrolle           | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|-------------|--|--|---------------------|--|---|---|-----|
| [26]     | RCT         | N = 1561 of patients who had adenomas removed (933 in celecoxib group, 628 in the placebo group)<br>FU 3 y | 400 mg of celecoxib once daily                                   | Placebo once daily  | Detection of adenomas at either year 1 or 3  | RR of cumulative adenoma recurrence: 0.64<br>CI: 0.56 to 0.75; P<0.001  | Celecoxib reduced the recurrence of colorectal adenomas   | 1b  |
| [27]     | RCT         | N = 1277 subjects who had adenomas removed (1277 in rofecoxib group, 1293 in placebo group)<br>FU 3 y      | 25 mg of rofecoxib once daily                                    | Placebo once daily  | Cumulative proportion of subjects with 1 or more adenomas detected during the 3 year treatment | RR of cumulative adenoma recurrence: 0.76<br>CI, 0.69 - 0.83, P < .001  | Rofecoxib reduces the 3-year risk of colorectal. Given the toxicity associated with the use of rofecoxib, it is unlikely to be attractive for chemoprevention | 1b  |
| [28]     | RCT         | N = 2035 patients who had adenomas removed (Placebo: 679, celecoxib 200 mg: 685,                           | 200 mg of celecoxib twice daily, 400 mg of celecoxib twice daily | Placebo twice daily | Detection of an adenoma during a post-randomisation colonoscopy                                | RR of cumulative adenoma recurrence 200-mg group 0.67<br>CI 0.59 - 0.77<br>400-mg group 0.55<br>CI 0.48 - 0.64) | This trial documented prevention of premalignant adenomas with celecoxib but was not designed to assess effectiveness of the                                  | 1b  |

| Referenz | Studien-typ | Teilnehmer<br>FOLLOW-UP             | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen | Hauptergebnis | Bewertung der Autoren                            | LoE |
|----------|-------------|-------------------------------------|--------------|-----------|------------|---------------|--|-----|
|          |             | celecoxib 400<br>mg: 671)<br>FU 3 y |              |           |            |               | drug for the prevention<br>of colorectal cancer. |     |

### 12.1.2. **Recherchestrategie Kapitel 5 (Risikogruppen)**

Für diesen Themenkomplex gab es keine systematische Literatursuche.

### 12.1.3. **Recherchestrategie Kapitel 6 (Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement) – Version 2 (2017)**

Suchebene 3: Primärliteratur

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen

#### 12.1.3.1. **Schlüsselfrage: *Wann ist eine lokale Therapie eines Polypenkarzinoms ausreichend?* Suchstrategie**

T1 colorectal cancer and (lymph node metastasis or recurrence) Publication date ; Einschränkung bis 2008 Suche 10.06.2016

Treffer 286

Eingeschlossen 16

Ausgeschlossen 270

#### **Einschlusskriterien**

Kolorektale T1-Karzinome

Lokalrezidivrate oder Lymphknotenmetastasierung

> 50 Patienten

operative oder endoskopische Resektion

Untersuchung von Risikofaktoren

#### **Ausschlusskriterien**

## Keine Untersuchung von Risikofaktoren

## Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |             |   |                              |                   |                              |                        |                                |                                   |                               |               |                              |           |             |   |
|---|---|-------------------|-----------|--|--|--|-------------|---|------------------------------|-------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------|------------------------------|-----------|-------------|---|
| Choi 2016<br>Meta-Analyse<br>[29]                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13 Kohortenstudien mit 7.066 Patienten mit primärer Operation</li> <li>- 8 Kohortenstudien mit 310 Patienten mit Operation nach endoskopischer Abtragung von malignen Polypen</li> <li>- Literatursuche 1980-5/2013</li> <li>- Einschlusskriterien<br/>T1 operative Resektion entweder primär oder nach endoskopischer Polypektomie<br/>Angabe von Lymphknotenmetastasierung und Risikofaktoren</li> </ul> |                   |           | Risikofaktoren für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bei T1-Karzinomen | <p>Vorliegen von Lymphknotenmetastasen</p> <p>1. operierte Patienten</p> <table border="0"> <tr> <td>Parameter</td> <td>OR (95% CI)</td> </tr> <tr> <td>Infiltration <math>\geq 1.000 \mu\text{m}</math> vs. <math>&lt; 1.000 \mu\text{m}</math></td> <td>3.00 (1.36-6.62, <math>p=0.007</math>)</td> </tr> <tr> <td>Gefäßi filtration</td> <td>2.70 (1.95-3.74, <math>p&lt;0.001</math>)</td> </tr> <tr> <td>Lymphgefäßinfiltration</td> <td>6.91 (5.40-8.85 (<math>p&lt;0.001</math>))</td> </tr> <tr> <td>Schlecht differenziertes Karzinom</td> <td>8.27 (4.67-14.66, <math>p&lt;0.001</math>)</td> </tr> <tr> <td>Tumor budding</td> <td>4.59 (3.44-6.13, <math>p&lt;0.001</math>)</td> </tr> </table> <p>2. Resektion nach endoskopischer Abtragung</p> <table border="0"> <tr> <td>Parameter</td> <td>OR (95% CI)</td> </tr> </table> | Parameter                                    | OR (95% CI) | Infiltration $\geq 1.000 \mu\text{m}$ vs. $< 1.000 \mu\text{m}$ | 3.00 (1.36-6.62, $p=0.007$ ) | Gefäßi filtration | 2.70 (1.95-3.74, $p<0.001$ ) | Lymphgefäßinfiltration | 6.91 (5.40-8.85 ( $p<0.001$ )) | Schlecht differenziertes Karzinom | 8.27 (4.67-14.66, $p<0.001$ ) | Tumor budding | 4.59 (3.44-6.13, $p<0.001$ ) | Parameter | OR (95% CI) | <p>Deep submucosal invasion (<math>&gt;SM2</math> or <math>\geq 1,000 \mu\text{m}</math>), poorly or moderately differentiated tumor, vascular invasion, lymphatic invasion and tumor budding are risk factors of lymph node metastasis in ECC. In addition, poorly or moderately differentiated tumors, or lymphovascular invasion on polypectomy specimens were also associated with lymph node metastasis after endoscopic resection for early colorectal cancer.</p> <p>Evidenzstärke 3a</p> <p>Keine randomisierten Studien, nur operierte Patienten. Mehrzahl der Daten aus Asien</p> |
| Parameter   | OR (95% CI)   |                   |           |  |  |  |             |   |                              |                   |                              |                        |                                |                                   |                               |               |                              |           |             |   |
| Infiltration $\geq 1.000 \mu\text{m}$ vs. $< 1.000 \mu\text{m}$ | 3.00 (1.36-6.62, $p=0.007$ )  |                   |           |  |  |  |             |   |                              |                   |                              |                        |                                |                                   |                               |               |                              |           |             |   |
| Gefäßi filtration   | 2.70 (1.95-3.74, $p<0.001$ )  |                   |           |  |  |  |             |   |                              |                   |                              |                        |                                |                                   |                               |               |                              |           |             |   |
| Lymphgefäßinfiltration  | 6.91 (5.40-8.85 ( $p<0.001$ ))  |                   |           |  |  |  |             |   |                              |                   |                              |                        |                                |                                   |                               |               |                              |           |             |   |
| Schlecht differenziertes Karzinom                               | 8.27 (4.67-14.66, $p<0.001$ )   |                   |           |  |  |  |             |   |                              |                   |                              |                        |                                |                                   |                               |               |                              |           |             |   |
| Tumor budding   | 4.59 (3.44-6.13, $p<0.001$ )  |                   |           |  |  |  |             |   |                              |                   |                              |                        |                                |                                   |                               |               |                              |           |             |   |
| Parameter   | OR (95% CI)   |                   |           |  |  |  |             |   |                              |                   |                              |                        |                                |                                   |                               |               |                              |           |             |   |

| Referenz/<br>Studientyp               | Untersuchte Population  | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---------------------------------------|---|-------------------|-----------|--|--|---|
|                                       |   |                   |           |  | Lymphgefäß-<br>infiltration 5.47 (2.46-<br>12.17, p<br><br>Schlecht/mäßig 4.07 (1.08-<br>vs. gut 15.33)<br>differenziertes<br>Karzinom<br><br>Flaches/sessiles 2.40 (0.56-<br>vs. erhabene 10.18)<br>Form<br><br>R1-Abtragung 1.44 (0,52-4.03) |   |
| Wada 2015<br>[30]<br><br>Meta-Analyse | - 5 Kohortenstudien mit 770<br>Patienten mit primärer<br>Operation eines T1-Karzinoms<br><br>- Literatursuche 1998-2012<br><br>- Einschlusskriterien<br>Häufigkeit von LK-Metastasen<br>in T1 KRK und Relation zu<br>histopatho-logischen Faktoren<br>chirurgische Resektion mit<br>histologischem Nachweis von<br>T1-Karzinom<br>Untersuchung von L1 mittels<br>anti-human podoplanin<br>antibody, nicht nur HE-<br>Färbung. |                   |           | Zusammenhang<br>verschiedener<br>histopathologi-<br>scher Faktoren auf<br>das Vorhanden-<br>sein von LK-<br>Metastasen | OR (95%CI)<br>L1 vs L0 5.19 (3.31-8.25) p=0.01<br><br>V1 vs. V0 2.49 (1.55-3.99) p=0.20<br><br>Budding vs. kein Budding 7.45 (4.27-<br>13.02) p=0.0077<br><br>Grading 3.37 (1.54-7.34) p=0.36  | Our meta-analysis<br>revealed that lymphatic<br>vessel invasion identified<br>by an anti-human<br>podoplanin antibody and<br>tumor budding were<br>significantly associated<br>with T1 colorectal cancer<br>lymph node metastasis.<br><br>Evidenzstärke 4<br><br>Benutzte histol.<br>Färbemethode nicht<br>Standard |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population  | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|---|-------------------|-----------|--|--|--|
| Brunner 2016<br>[31]<br><br>Retrospektive<br>Registe-studie          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl 1593 Pat. mit onkologisch resezierten T1-Rektumkarzinomen.</li> <li>- Diagnosezeitraum 2004-2012</li> <li>- Medianes Follow-up 41 Monate</li> <li>- Analyse der SEER-Datenbank USA</li> <li>- Einschlusskriterien :<br/>onkologische Resektion von T1-Rektumkarzinomen + 12 LK entfernt</li> </ul>         |                   |           | Risikofaktoren für LK-Metastasen   | <p>LK-Metastasen gesamt 260/1593 (16.3%)</p> <p>Risikofaktoren für LK-Metastasen:<br/>OR</p> <p>Tumorgröße &gt; 1,5 cm<br/>1.49 (95% CI 1.06-3.13)</p> <p>G2 Tumoren<br/>1.69 (95%CI 1.07-2.82)</p> <p>G3/4 Tumoren<br/>2.72 (95%CI 1.50-5.03)</p> <p>65-79 Jahre<br/>0.65 (95%CI 0.43-0.96)</p> <p>&gt;80 Jahre<br/>0.39 (95%CI 0.18-0.77)</p> <p>5J Cancer specific survival<br/>LK + 90%<br/>LK - 97.1%</p> | <p>In this population-based analysis, favorable cancer-specific survival rates were observed in nodal-negative and nodal-positive T1 rectal cancer patients after primary radical resection. The predictive value of tumor size, grading and age for LNM should be considered in medical decision making about local resection.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>Nur Pat. mit chir. Resektion, nur eine Auswahl an RF untersucht.</p> |
| Nalecz-Janik<br>2015<br>[32]<br><br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl 128 mit endoskopisch behandelten T1-Karzinomen (ER). 61 low-risk, 76 high-risk, 36 Pat. mit OP (32 high-risk, 4 low-risk)</li> <li>- Diagnosezeitraum 1979-2005</li> <li>- Medianes Follow-up 70.4 Monate</li> <li>- Single center in Polen</li> <li>- Kriterien für low-risk:<br/>R0-Abtragung</li> </ul> |                   |           | Verlauf von Patienten nach endoskopischer Resektion von T1-Karzinomen. Unerwünschtes Ereignis (Lokalezidiv, Metastasen oder Tod durch KRK) | <p>Unerwünschtes Ereignis:<br/>10/128 (7.8%) alle high-risk</p> <p>Low-risk: 0/61 Patienten</p> <p>High-risk + OP: 5/32 (15.6%)</p> <p>High-risk + ER: 5/35 (14.3%)</p>  | <p>Long-term outcomes of an endoscopic resection of MAs are good. Bowel resection does not prevent unfavorable outcomes, while a reduction of the tumor-free margin would not deteriorate the results</p>  |

| Referenz/<br>Studientyp                                  | Untersuchte Population  | Inter-<br>vention | Kontrolle          | Untersuchte<br>Endpunkte                  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse                                   |   |                 |                    |                 |        |       |              |                   |       |      |            |                 |      |      |            |   |
|--|---|-------------------|--------------------|---|--|--|---|-----------------|--------------------|-----------------|--------|-------|--------------|-------------------|-------|------|------------|-----------------|------|------|------------|---|
|  | L0 und V0<br>G1/2   |                   |                    |   |  | Evidenzstärke 4<br><br>Ein Zentrum, keine<br>Ausssage zu<br>Infiltrationstiefe |   |                 |                    |                 |        |       |              |                   |       |      |            |                 |      |      |            |   |
| Nam 2015<br>[33]<br><br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl 430 mit lokaler oder onkologischer Resektion. 65 low-risk, 365 high-risk (R1, &gt;SM1, G3, Budding). 269 Pat. lokale Resektion (LR), 261 endoskopische Resektion (ER), 7 TAE, 1 EM), 161 onkol. Resektion (RR). Von den 269 Pat. 239 Pat. high risk -&gt; 176 RR, 63 nicht. Low-risk-Gruppe : 30 lokale Resektion, 35 RR.</li> <li>- Diagnosezeitraum 1/2001-12/2011</li> <li>- Medianes Follow-up 78.4 Monate</li> <li>- Single center in Südkorea</li> </ul> |                   |                    | Langzeitverlauf von T1-Karzinom-patienten | <p>Rezidivrate<br/>low-risk 0/65 (0%)<br/>high-risk 16/365 (4.4%)</p> <p>Rezdivrate in der high-risk Gruppe assoziiert mit vaskuläre Infiltration und Ausmaß der Resektion (lokal vs. RR):</p> <table border="1"> <caption>Table 4. Multivariate analysis of factors associated with recurrence in the high-risk group</caption> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>P value</th> <th>OR<sup>a</sup></th> <th>95%CI<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Local resection</td> <td>&lt;0.001</td> <td>10.16</td> <td>3.65 - 28.25</td> </tr> <tr> <td>Vascular invasion</td> <td>0.001</td> <td>5.60</td> <td>2.02-15.53</td> </tr> <tr> <td>Rectal location</td> <td>0.44</td> <td>1.47</td> <td>0.55 -3.96</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>OR, Odds ratio.</p> | Variable   | P value   | OR <sup>a</sup> | 95%CI <sup>b</sup> | Local resection | <0.001 | 10.16 | 3.65 - 28.25 | Vascular invasion | 0.001 | 5.60 | 2.02-15.53 | Rectal location | 0.44 | 1.47 | 0.55 -3.96 | <p>Local resection may be effective and oncologically safe in the low-risk T1 CRC.</p> <p>Evidenzstärke 4<br/>Retrospektive Analyse</p> |
| Variable   | P value   | OR <sup>a</sup>   | 95%CI <sup>b</sup> |   |  |  |   |                 |                    |                 |        |       |              |                   |       |      |            |                 |      |      |            |   |
| Local resection  | <0.001  | 10.16             | 3.65 - 28.25       |   |  |  |   |                 |                    |                 |        |       |              |                   |       |      |            |                 |      |      |            |   |
| Vascular invasion  | 0.001   | 5.60              | 2.02-15.53         |   |  |  |   |                 |                    |                 |        |       |              |                   |       |      |            |                 |      |      |            |   |
| Rectal location  | 0.44  | 1.47              | 0.55 -3.96         |   |  |  |   |                 |                    |                 |        |       |              |                   |       |      |            |                 |      |      |            |   |
| Kim 2015<br>[34]<br><br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl 258, 87 endoskopische Resektion (ER), 171 chir. Resektion (SR).</li> <li>- Diagnosezeitraum</li> <li>- Medianes Follow-up</li> <li>- Single center</li> <li>- Einschlusskriterien: KRK sm1 oder &lt; 1000 um</li> </ul>  |                   |                    | <p>Recurrence free survival</p> <p>OS</p> | <p>Recurrenc e free survival</p> <p>3 J      98.7%</p> <p>5 J      96.7%</p> <p>OS</p>   | <p>ER</p> <p>SR</p> <p>98.7%</p> <p>97.5%</p>                                  | <p>Long-term outcomes after endoscopic resection of superficial submucosal CRC are comparable to those after surgical resection. Thorough initial histopathological evaluations are needed to guarantee the correct</p> |                 |                    |                 |        |       |              |                   |       |      |            |                 |      |      |            |   |

| Referenz/<br>Studientyp                                  | Untersuchte Population   | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|--|-------------------|-----------|---|--|---|
|  | - Ausschlusskriterien:<br>L1<br>G3   |                   |           |   | 3 J      100%      98.7%<br><br>5 J      95.2%      92.8%  | indication for endoscopic resection of submucosal CRC.<br><br>Evidenzstärke 4<br><br>Retrospektive Analyse, nur low-risk Patienten  |
| Yoshii 2014<br>[35]<br><br>Retrospektive Kohorten-studie | - Patientenanzahl 389 Patienten mit endoskopisch behandelten T1-Karzinomen (ER). 184 nur ER, 205 ER + OP.<br>- 25 Pat. operiert obwohl low-risk, 96 Pat. mit high-risk ohne OP<br>- Endoskopische Resektion 1/1989-12/2008<br>- Single center in Japan<br>- Kriterien für high-risk:<br>R1-Abtragung<br>Infiltration $\geq 1.000 \mu\text{m}$<br>L1 oder V1<br>G3<br>Budding + |                   |           | Verlauf von Patienten mit T1-Karzinomen, die entweder endoskopisch oder operativ behandelt wurden abhängig von der Risikoklassifikation | Rezidiv-Risiko<br><br>Low-risk (ER)      1/88 (2.33%)<br><br>Low-risk (ER + OP)      0/25 (0%)<br><br>High-risk (ER)      13/96 (20.1%)<br><br>High-risk (ER + OP)      5/180 (3.7%)<br><br>Nur Infiltrations-tiefe als high-risk      4/164 (2.4%)<br><br>Andere Faktoren als high-risk      14/112 (12.5%) | On the basis of a retrospective study of patients who underwent endoscopic resection for T1 CRC, those with tumors with only submucosal invasion are at low risk for cancer recurrence. However, patients with other high-risk tumor features have greater risks for cancer recurrence and benefit from subsequent surgery<br><br>Evidenzstärke 4<br><br>Retrospektive Analyse, ein Zentrum |
| Ikematsu 2013<br>[36]                                    | - Patientenanzahl 549 Pat. mit T1-Kolonkarzinom, 209 Patienten mit T1-Rektumkarzinom 149 Pat. mit low-risk, high-risk 638 Pat.,  |                   |           | Verlauf von T1-Karzinomen unterteilt nach Kolon und Rektum  | KolonCA      RektumCA  | The risk for local recurrence was significantly higher in high-risk patients with submucosal rectal cancer  |



| Referenz/<br>Studientyp                                 | Untersuchte Population   | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte              | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|-------------------|-----------|---------------------------------------|--|--|
| Retrospektive<br>Kohorten-studie                        | 3 Gruppen:<br>Gruppe A (120 Pat.) low-risk,<br>nur endoskopische Resektion<br>(ER)<br>Gruppe B (106 Pat.) high-risk,<br>nur ER<br>Gruppe C (532 Pat.) high-risk,<br>onkologische Resektion<br>- Diagnosezeitraum 1/2000-<br>12/2007<br>- 6 Zentren in Japan<br>- Medianes Follow-up<br>60.5 Monate<br>- Kriterien für low-risk:<br>R0-Abtragung<br>Infiltration <1.000 µm<br>V0/N0<br>G1/2 |                   |           |                                       | Rezidiv<br>Gruppe A 0% 6.3%<br>Gruppe B 1.4% 16.2%<br>Gruppe C 1.9% 4.5%<br>DFS<br>Grupp A 96% 90%<br>Gruppe B 96% 77%<br>Gruppe C 97% 95%<br>OS<br>Gruppe A 96% 89%<br>Gruppe B 98% 96%<br>Gruppe C 99% 97% | than in patients with<br>submucosal colon cancer<br>when treated with only<br>endoscopic resection.<br>The addition of surgery is<br>therefore recommended<br>for patients with<br>submucosal rectal cancer<br>with pathologic features<br>indicating a high risk of<br>tumor progression.<br>Evidenzstärke 4<br>Retrospektive Analyse |
| Kogler 2013<br>[37]<br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | - Patientenanzahl<br>223 Pat. mit T1-KRK, 127 mit<br>radikaler Resektion (RR), 34<br>mit lokaler Resektion (LR), 63<br>endoskopische<br>Resektion (ER); 35.7% der<br>LR+ER Gruppe wurden nach  |                   |           | Lokalrezidiv-rate<br>Metastasen<br>OS | Lokalrezidive<br>Gesamt 7/233 (3.6%)<br>RR 1<br>LR 3   | Patients with T1 CRC had<br>a distinctly higher<br>incidence of local<br>recurrence after EA or LR.<br>Explicit workup in terms<br>of risk classification is<br>crucial to reducing the  |

| Referenz/<br>Studientyp                               | Untersuchte Population   | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse             |              |               | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|--|-------------------|-----------|--|-----------------------------|--------------|---------------|---|
|   | Erhalt der Histo radikal operiert.<br>- Diagnosezeitraum 1/1990-12/2010<br>- Zentren in<br>- Medianes Follow-up  |                   |           |  | ER                          | 3            |               | risk of local and systemic recurrence. A nonradical approach should be only a second option for patients with T1 CRC, namely, those solely in clearly low-risk situations or those with distinct comorbidities.<br><br>Evidenzstärke 4<br>retrospektiv                                      |
|   |  |                   |           |  | Metastasen                  |              |               |   |
|   |  |                   |           |  | Gesamt                      | 9/233 (4.6%) |               |   |
| Yoda 2013<br>[38]<br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | - Patientenanzahl 428 Pat. mit primärer endoskopischer Resektion (ER) ; low-risk 126 ; high-risk 302 ; 120 low-risk Pat. nur ER, HR : 196 Resektion, 106 ER<br>- Endoskopische Resektion 2000-2007<br>- 6 Zentren in Japan<br>- medianes Follow-up 61 Monate<br>- Kriterien für low-risk:<br>R0-Abtragung<br>Infiltration <1.000 µm<br>L0/V0<br>G1/2 |                   |           | Verlauf von Pat. mit T1-Karzinomen nach endosko-pischer Resek-tion | Low-risk CRC                | Nur ER (120) | ER + OP (6)   | Endoscopic resection alone is adequate for management of patients with SM-CRC and low risk features. However, in those patients with SM-CRC and high-risk features, surgery should be considered in addition to endoscopic resection.<br><br>Evidenzstärke 4<br>Retrospektiv, hohe Fallzahl |
|   |  |                   |           |  | Rezidivrate                 | 1 (0,8%)     | 0             |   |
|   |  |                   |           |  | Lokalrezidiv e              | 0            | 0             |   |
|   |  |                   |           |  | Metastasen                  | 1            | 0             |   |
|   |  |                   |           |  | 5J-recurrence free survival | 98%          | 100%          |   |
|   |  |                   |           |  | 5J-OS                       | 94%          | 100%          |   |
|   |  |                   |           |  | high-risk CRC               | Nur E (106)  | ER + OP (196) |   |

| Referenz/<br>Studientyp                                | Untersuchte Population  | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte                                  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|---|-------------------|-----------|---|---|---|
|  |   |                   |           |   | Rezidivrate 7 (6.6%) 7 (3.6%)<br>Lokalrezidiv<br>e 5 1<br>Metastasen 2 6<br>5J-<br>recurrence<br>free survival 89% 97%<br>5J-OS 98% 99% |   |
| Iida 2012<br>[39]<br>Retrospektive<br>Kohorten-studie  | - Patientenzahl<br>284 Pat. mit T1-KRK mit<br>radikaler Resektion (RR)<br>- Diagnosezeitraum 1/1990-<br>1/2003<br>- 1 Zentrum in Japan<br>- Medianes Follow-up 55 Monate<br>- |                   |           | Risikofaktoren für<br>Rezidive und OS                     | DFS<br>5 J 98.4%<br>10 J 92.7%<br>Rezidivrate 8/284 (2.8%)<br>L1 unabhängiger Risikofaktor HR 11.622,<br>p=0.003                        | Lymphatic invasion was<br>an independent risk<br>factor for recurrence in<br>pT1 CRC patients.<br>Evidenzstärke 4<br>Retrospektiv, nur<br>operierte Patienten |
| Chang 2012<br>[40]<br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | - Patientenzahl<br>943 Pat. mit T1/2<br>Karzinomen. 264 T1, 679 T2.<br>- Diagnosezeitraum 1/1995-<br>12/2009<br>- 1 Zentrum in Taiwan   |                   |           | Risikofaktoren für<br>Lymphknoten-<br>metastasie-<br>rung | LK-Metastasierungsrate T1-Karzinome<br>L/V G3/4 LK-rate<br>- - 18/241<br>(7.5%)   | LVI, PD and pT2 are<br>independent risk factors<br>predicting LNM in pT1-2<br>rectal carcinoma.<br>Evidenzstärke 4  |

| Referenz/<br>Studientyp                              | Untersuchte Population   | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|--|-------------------|-----------|---|---|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschlusskriterien:<br/>onkologische Resektion<br/>nur Rektumkarzinome</li> <li>- Ausschlusskriterien :<br/>neoadjuvante Therapie</li> </ul>   |                   |           |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- + 1/5 (20%)</li> <li>+ - 9/15 (60%)</li> <li>+ + 3/3 (100%)</li> </ul>   | Retrospektiv, Single Center, nur Rektumkarzinome  |
| Suh 2012<br>[41]<br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl<br/>435 Pat. mit T1-KRK, nur<br/>endoskopische Resektion (ER)<br/>111, chir. Resektion 324. ER<br/>low-risk 61, ER high-risk 50 ;<br/>ER + OP high-risk 175,<br/>primäre OP 149.</li> <li>- Diagnosezeitraum 1/2001-<br/>4/2010</li> <li>- 1 Zentrum in Korea</li> <li>- Medianes Follow-up<br/>60.5 Monate</li> <li>- Kriterien für low-risk :<br/>sm1 (für ER &lt;1.000 µm)<br/>L0/V0<br/>G1/2</li> </ul> |                   |           | Risikofaktoren für<br>Lymphkno-<br>tenmetasta-<br>sierung in T1-KRK | Lymphknotenmetastasenrate in OP-<br>Gruppe:<br><br>Low-risk 2/53 (3.8%)<br><br>High-risk<br><br>sm2/3 2/118 (1.7%)<br><br>L1/V1 9/43 (20.9%)<br><br>G3 0/1<br><br>Sm2/3 + L1/V1 22/100 (22%)<br><br>L1/V1 + G3 1/1 (100%)<br><br>G3 + sm2/3 1/1 (100%)<br><br>Sm2/3 + G3 +<br>L1/V1 5/7 (71.4%) | G3, angiolymphatic<br>invasion, budding and<br>the absence of back-<br>ground adenoma are the<br>risk factors that predict<br>LNM in patients with T1-<br>CRC. In cases where<br>endoscopically resected<br>T1 CRC has no risk<br>factor, cautious follow-up<br>could be recommended.<br><br>Evidenzstärke 4<br><br>Retrospektive Analyse |

| Referenz/<br>Studientyp                                  | Untersuchte Population  | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte            | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
|--|---|-------------------|-----------|-------------------------------------|---|--|-----------------------|--------------|---------------|-------|------|--------|-------|-----------|---------------|--|----|-----------|--------------|-----------|----------------|-------------------|---------------|---|--|--|
|  |   |                   |           |                                     | ER-Gruppe low-risk<br>Follow-up 36 Monate: 0/61 Rezidive<br>ER-Gruppe high-risk<br>Lokalrezidive: 4/50<br>LK-Metastasen: 1/50<br>-> OP 3/5 mit LK-Metastasen  |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| Nakadoi 2012<br>[42]<br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl<br/>499 Pat. mit T1-KRK,<br/>endoskopische Resektion (ER)<br/>gefolgt von chir. Resektion<br/>131, primäre chir. Resektion<br/>368.</li> <li>- Diagnosezeitraum 1/1981-<br/>12/2008</li> <li>- 1 Zentrum in Japan</li> <li>- Medianes Follow-up<br/>60.5 Monate</li> <li>- Kriterien für low-risk :<br/>&lt;1.000 µm<br/>L0/V0<br/>G1/2<br/>kein Tumorbudding</li> </ul> |                   |           | Risikofaktoren für<br>LK-metastasen | <table border="1"> <tr> <td>Parameter</td> <td>LK-<br/>Metastasierung</td> </tr> <tr> <td>Gesamtgruppe</td> <td>41/499 (8.22)</td> </tr> <tr> <td>Kolon</td> <td>7.3%</td> </tr> <tr> <td>Rektum</td> <td>11.0%</td> </tr> <tr> <td>&lt; 1000 um</td> <td>2/157 (1.27%)</td> </tr> <tr> <td>&lt; 1000 um und<br/>keine high-risk<br/>Faktoren</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>&lt; 1800 um</td> <td>7/246 (2.8%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 1800 um</td> <td>34/253 (13.4%)</td> </tr> <tr> <td>Vascular invasion</td> <td>11/277 (4.0%)</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td></td> </tr> </table> | Parameter                                    | LK-<br>Metastasierung | Gesamtgruppe | 41/499 (8.22) | Kolon | 7.3% | Rektum | 11.0% | < 1000 um | 2/157 (1.27%) | < 1000 um und<br>keine high-risk<br>Faktoren | 0% | < 1800 um | 7/246 (2.8%) | ≥ 1800 um | 34/253 (13.4%) | Vascular invasion | 11/277 (4.0%) | - |  | <p>Even in cases of colorectal carcinoma with deep submucosal invasion, the risk of lymph node metastasis is minimal under certain conditions. Thus, even for such cases, endoscopic incisional biopsy can be suitable if complete en bloc resection is achieved.</p> <p>Evidenzstärke 4<br/>Retrospektive Analyse</p> |
| Parameter  | LK-<br>Metastasierung   |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| Gesamtgruppe   | 41/499 (8.22)   |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| Kolon  | 7.3%  |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| Rektum   | 11.0%   |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| < 1000 um  | 2/157 (1.27%)   |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| < 1000 um und<br>keine high-risk<br>Faktoren             | 0%  |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| < 1800 um  | 7/246 (2.8%)  |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| ≥ 1800 um  | 34/253 (13.4%)  |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| Vascular invasion  | 11/277 (4.0%)   |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |
| -  |   |                   |           |                                     |   |  |                       |              |               |       |      |        |       |           |               |  |    |           |              |           |                |                   |               |   |  |  |

| Referenz/<br>Studientyp                                  | Untersuchte Population   | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|--|-------------------|-----------|---|---|--|
|  |  |                   |           |   | Vascular invasion + 30/222 (13.5%)<br>Tumor budding Grad 1 26/446 (5.8%)<br>Tumor budding Grad 2/3 15/53 (28.1%)<br>LK-Metastasierung low-risk: 3/249 (1.2%)  |  |
| Meining 2011<br>[43]<br>Retrospektive<br>Kohorten-studie | - Patientenzahl 474 T1-Karzinome mit endoskopischer Abtragung (ER), 390 mit Follow-up ≥ 24 Monate. 141 Pat. mit onkologischer Resektion, 249 nur mit ER.<br>- Diagnosezeitraum 1974-2002<br>- 1 Zentrum in Deutschland<br>- Medianes Follow-up 87 Monate |                   |           | Risikofaktoren für schlechtes Outcome (Lokalrezidiv, Metastasen, Tod) | Schlechtes Outcome gesamt: 39/390 (10%)<br>Rate an Lymphknotenmetastasen in der OP-Gruppe<br>Parameter Lymphknotenmetastasen<br>R0 3/85 (3.6%)<br>R1/RX 14/56 (25%)<br>L0 2/95 (2.1%)<br>L1 15/46 (32.6%)<br>G1/G2 7/106 (6.6%) | Tumor infiltration of lymphatic vessels is the greatest risk factor for an unfavorable outcome after endoscopic resection for colorectal carcinoma. However, its positive predictive value is low. The decision to perform surgery after endoscopic resection of T1 colorectal cancers should be made on the basis of specific features of each patient.<br>Evidenzstärke 4<br>Retrospektive Analyse |

| Referenz/<br>Studientyp                                       | Untersuchte Population  | Inter-<br>vention | Kontrolle | Untersuchte<br>Endpunkte                                     | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |             |             |     |     |                 |      |      |      |      |                   |      |      |      |      |                           |      |      |      |      |  |      |      |      |      |  |
|---|---|-------------------|-----------|--|---|--|-------------|-------------|-----|-----|-----------------|------|------|------|------|-------------------|------|------|------|------|---------------------------|------|------|------|------|--|------|------|------|------|--|
|   |   |                   |           |  | <p>G3 10/35 (28.6%)</p> <p>In der ER-Gruppe:<br/>17/249 (6.8%)<br/>davon 5 Patienten in der low-risk-Gruppe<br/>10/17 Pat. R1<br/>4/17 Pat. L1<br/>3/17 Pat. G3<br/>5/17 Pat. L1 oder G3<br/>Sens./Spez. für schlechtes Outcome nach<br/>alleiniger ER</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n = 249</th> <th>Sensitivity</th> <th>Specificity</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R1/Rx resection</td> <td>58.8</td> <td>82.3</td> <td>19.6</td> <td>96.5</td> </tr> <tr> <td>High-grade tumors</td> <td>19.6</td> <td>98.3</td> <td>42.9</td> <td>94.2</td> </tr> <tr> <td>Lymphatic vessel invasion</td> <td>23.5</td> <td>97.8</td> <td>44.4</td> <td>94.6</td> </tr> <tr> <td>High-grade tumors or lymphatic vessel invasion</td> <td>29.4</td> <td>96.6</td> <td>38.5</td> <td>94.9</td> </tr> </tbody> </table> | n = 249  | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV | R1/Rx resection | 58.8 | 82.3 | 19.6 | 96.5 | High-grade tumors | 19.6 | 98.3 | 42.9 | 94.2 | Lymphatic vessel invasion | 23.5 | 97.8 | 44.4 | 94.6 | High-grade tumors or lymphatic vessel invasion | 29.4 | 96.6 | 38.5 | 94.9 |  |
| n = 249   | Sensitivity   | Specificity       | PPV       | NPV  |   |  |             |             |     |     |                 |      |      |      |      |                   |      |      |      |      |                           |      |      |      |      |  |      |      |      |      |  |
| R1/Rx resection   | 58.8  | 82.3              | 19.6      | 96.5   |   |  |             |             |     |     |                 |      |      |      |      |                   |      |      |      |      |                           |      |      |      |      |  |      |      |      |      |  |
| High-grade tumors   | 19.6  | 98.3              | 42.9      | 94.2   |   |  |             |             |     |     |                 |      |      |      |      |                   |      |      |      |      |                           |      |      |      |      |  |      |      |      |      |  |
| Lymphatic vessel invasion                                     | 23.5  | 97.8              | 44.4      | 94.6   |   |  |             |             |     |     |                 |      |      |      |      |                   |      |      |      |      |                           |      |      |      |      |  |      |      |      |      |  |
| High-grade tumors or lymphatic vessel invasion                | 29.4  | 96.6              | 38.5      | 94.9   |   |  |             |             |     |     |                 |      |      |      |      |                   |      |      |      |      |                           |      |      |      |      |  |      |      |      |      |  |
| <p>Matsuda 2011 [44]</p> <p>Retrospektive Kohorten-studie</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl 384 Pat. mit gestielten T1-KRK, 154 endoskopische Resektion (ER), 156 ER + OP, 74 OP.</li> <li>- 240 Kopfinfiltration , 144 Stielinfiltration</li> <li>- Bei Stielinfiltration OP empfohlen</li> <li>- Diagnosezeitraum 1/1992-12/2007</li> <li>- 7 Zentren in Japan</li> <li>- Einschlusskriterien: gestielte T1-Karzinome</li> </ul> |                   |           | <p>Risiko von LK-Metastasen bei gestielten T1-Karzinomen</p> | <p>LK-risiko operierte Pat. gesamt 8/230 (3.5%)<br/>Kopfinfiltration 0/101 (0%) (bei 29% L1/V1)<br/>Stielinfiltration 8/129 (6.2%) (alle mit Infiltration &gt; 1000 um)</p>   | <p>Pedunculated type early invasive colorectal cancers pathologically diagnosed as head invasion can be managed by endoscopic treatment alone.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>Retrospektive Analyse</p> |             |             |     |     |                 |      |      |      |      |                   |      |      |      |      |                           |      |      |      |      |  |      |      |      |      |  |

#### Zusammenfassung der Daten:

Limitierte Datenbasis in Form von retrospektiven Fallserien (inkl. 1 Meta-Analyse). Die Lymphknotenmetastasierungsrate hängt von den bereits in der LL definierten Faktoren ab. Generell betrug die Rate bei low-risk Karzinomen zwischen 0 und 4%. Das budding wurde in der Meta-Analyse als Risikofaktor beschrieben, es ist aber unklar, ob dieses Kriterium in Deutschland bereits standardisiert ist. In einer Studie war die Rezidivrate nach endoskopischer Therapie bei high-risk Läsionen im Rektum signifikant höher als im Kolon

#### Bewertung (Pox):

Eingeschränkte Datenlage. Generell können die Kriterien für die Einteilung low-risk/high-risk beibehalten werden. Frage nach Aufnahme von Budding und Betonung, dass im Rektum bei high-risk Situation die Rezidivrate höher zu sein scheint als im Kolon.

Bzgl. der Untersuchungsintervalle ist mir nicht klar, ob man die Untersuchung nach 24 Monaten benötigt. Vorschlag: Lokale Kontrolle nach 6 Monaten und Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren wie bei Risikoadenomen (alternativ Kontrollkoloskopie nach 6 Monaten und 3 Jahren).



### 12.1.3.2. **Schlüsselfrage: Wie ist die Detektionsrate einer Neoplasie nach endoskopischer Abtragung serratierter Läsionen?** **Suchstrategie**

Serrated colorectal (polyps or adenoma) (surveillance or follow-up) and Publication date keine Einschränkung; Suche 10.06.2016

Treffer 256

Eingeschlossen 7

Ausgeschlossen 249

Einschlusskriterien

Serratierte Polypen im Dickdarm

Verlaufskoloskopie nach endoskopischer Abtragung

Rate an metachronen Neoplasien

Ausschlusskriterien

Nur synchrone Rate an Neoplasie

#### **Evidenztabelle**

| Referenz/<br>Studientyp                           | Untersuchte Population   | Intervention  | Kontrolle             | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|---------------|-----------------------|---|---|--|
| Erichsen 2016<br>[45]<br>Fall-Kontroll-<br>studie | - Patientenzahl<br>(Koloskopien gesamt<br>272.342, KRK-Fälle<br>2045, KRK-freie<br>Kontrollen 8105)<br>- 79 KRK-Patienten mit SSA,<br>142 Kontrollen mit SSA | KRK-Patienten | Patienten<br>ohne KRK | Zusammenhang<br>zwischen<br>Diagnose eines<br>SSA bei einer<br>Koloskopie und | KRK Risiko Patienten mit SSA vs. kein SSA<br>OR 3.07 (95%CI 2.30-4.10)<br>Frauen<br>OR 5.05 (95%CI 3.05-8.37)<br>Männer<br>OR 2.18 (95%CI 1.24-3.82)<br>KRK Risiko SSA prox. der linken Flexur vs | Patients with SSA or TSA<br>are at increased risk for<br>CRC; their level of risk is<br>similar to or higher than<br>that of patients with<br>conventional adenomas. |

| Referenz/<br>Studientyp                         | Untersuchte Population   | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|--------------|-----------|---|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Koloskopiezeitraum 1977 – 2009</li> <li>- KRK-Diagnose 1977-2006</li> <li>- Nationales Register in DK</li> <li>- Medianes Follow-up 5.9 Jahre</li> <li>- Histologien wurden durch 4 Referenzpathologen bewertet bzgl. Vorliegen serratierter Läsionen</li> </ul>              |              |           | KRK-Risiko im Verlauf   | kein SSA<br>OR 12.42 (95%CI 4.88-31.58)<br><br>KRK-Risiko Patienten mit traditionellem serratiertem Adenom vs. kein Adenom<br>OR 4.84 (95%CI 2.36-9.93)<br><br>KRK-Risiko Patienten mit Adenom vs. kein Adenom<br>OR 2.51 (95%CI 2.25-2.80)<br><br>KRK-Risiko Patienten mit hyperplastischem Polypen vs. kein Polyp<br>OR 1.30 (95%CI 0.96-1.77)<br><br>10 Jahres KRK-Risiko<br>SSA (mit Dysplasie) 4.4%<br>SSA (ohne Dysplasie) 2.56%<br>traditionelles SA 4.5%<br>Adenom 2.3%<br>hyperplastischer Polyp 1.30% | Evidenzstärke 3b<br><br>Große Datenzahl, keine Angaben zu Polypengröße und -anzahl.  |
| Pereyra 2016<br>[46]<br><br>Prospektive Kohorte | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl Patienten mit SSA 185, davon 75 eingeschlossen Patienten mit LRA 140 Patienten mit HRA 87 unauffällige Koloskopie 337</li> <li>- Koloskopiezeitraum 4/2007-12/2009</li> <li>- Single center in Argentinien</li> <li>- Medianes Follow-up 54.5 Monate</li> </ul> |              |           | Detektion von fortgeschrittenen Neoplasien in Verlaufs-koloskopie | Rate an fortgeschrittenen Neoplasien (ANL) pro 1.000 Personen Monate<br><br>Keine Polypen 0.23<br><br>Niedrigrisiko Adenome 1.47<br><br>Hochrisiko Adenome 5.07<br><br>SSA (gesamt) 2,96  | Among patients with resected sporadic SSAs the risk of developing metachronous ANL is influenced by the presence of synchronous HRA on index colonoscopy. Patients with SSAs and synchronous HRA on index colonoscopy require closer |

| Referenz/<br>Studientyp                                     | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|--------------|-----------|---|--|---|
|   | - Nur Pat. eingeschlossen mit<br>Verlaufskoloskopie<br>> 12 Monaten   |              |           |   | SSA ohne synchr.<br>Adenom 1.41<br><br>SSA mit synchr.<br>LRAdenom 0<br><br>SSA mit synchr.<br>HRAdenom 12.96  | surveillance whereas<br>those with synchronous<br>LRA and those without<br>synchronous adenomas<br>may be followed up in<br>the same way as those<br>with LRAs.<br><br>Evidenzstärke 4<br><br>Geringe Fallzahl, ein<br>Zentrum  |
| Melson 2016<br>[47]<br>Retrospektive<br>Kohorten-<br>studie | - Patientenzahl<br>Patienten mit Koloskopie<br>und Nachweis von<br>Adenom +/- SSP 788<br>LR-Adenom + SSP 66 Pat.<br>LR-Adenom 370 Pat.<br>HR-Adenom + SSP 100<br>Pat.<br>HR-Adenom 252<br><br>- Koloskopiezeitraum<br>1/2005-11/2011<br><br>- Single center in USA<br><br>- Medianes Follow-up<br>46.8 Monate<br><br>Nur Pat. eingeschlossen<br>mit Verlaufskoloskopie<br>> 12 Monate |              |           | Detektion von<br>fortgeschritte-ner<br>Neoplasien in<br>Verlaufs-<br>koloskopie | Rate an fortgeschrittener Neoplasie<br>abhängig von der Indexkoloskopie<br><br>LR-Adenom + SSP 12/66 (18.2%)<br><br>LR-Adenom – SSP 29/370 (7.8%)<br><br>HR-Adenom + SSP 30/94 (31.9%)<br><br>HR-Adenom – SSP 40/252 (15.9%)<br><br>+ SSP 42/160 (26.3%)<br><br>- SSP 69/622 (11.1%) | The rate of advanced<br>neoplasia upon<br>surveillance in patients<br>with initial low-risk SSPs<br>is higher than in patients<br>with initial isolated low-<br>risk tubular adenomas<br>and more similar to<br>patients with initial<br>highrisk tubular<br>adenomas.<br><br>Evidenzstärke 4<br><br>Geringe Fallzahl, keine<br>Aussage zu Patienten<br>isoliert mit SSP. |

| Referenz/<br>Studientyp                                    | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|---|--------------|-----------|--|--|---|
| Macaron 2015<br>[48]<br>Prospektive<br>Kohorten-<br>studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl<br/>Patienten mit erster<br/>Koloskopie mit<br/>Polypennachweis 460,<br/>255 Pat. mit<br/>Verlaufskoloskopie<br/>111 serratierter Polyp*,<br/>30 serratierter Polyp +<br/>LR-Adenom, 16<br/>serratierter Polyp mit HR-<br/>Adenom, 69 LR-Adenom,<br/>29 HR-Adenom</li> <li>- Koloskopiezeitraum<br/>2004-2007</li> <li>- Single center in USA</li> <li>- Medianes Follow-up<br/>46.8 Monate</li> <li>Nur Pat. eingeschlossen<br/>mit Verlaufskoloskopie bis<br/>2012</li> <li>*hyperplastischer Polyp<br/>&gt;10 mm, SSP oder TSA</li> </ul> |              |           | Detektion von<br>Neoplasien in<br>Verlaufskolo-<br>skopie nach<br>Abtragung von<br>Polypen | Rate an fortgeschrittener Neoplasie<br>abhängig von der Indexkoloskopie<br><br>Serratierter Polyp 7/111 (6.3%)<br><br>Serratierter Polyp + LR-<br>Adenom 2/30 (6.7%)<br><br>Serratierter Polyp + HR-<br>Adenom 3/16 (18.8%)<br><br>LR-Adenom 6/69 (8.7%)<br><br>HR-Adenom 6/29 (20.7%) | Patients with baseline<br>large hyperplastic polyps,<br>SSP with and without<br>dysplasia, or traditional<br>SA have a low risk of<br>metachronous advanced<br>adenoma, but were the<br>sole group with recurrent<br>large serrated polyps. No<br>effect of coexistent<br>serrated polyps and<br>adenomas was seen for<br>the recurrence of<br>advanced adenomas.<br><br>Evidenzstärke 4<br><br>Geringe, Fallzahl, ein<br>Zentrum |
| Salaria 2012<br>[49]<br>Fall-Kontroll-<br>Studie           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 93 Patienten mit SSA,<br/>43 Pat. mit Verlaufs-<br/>koloskopie<br/>92 Patienten mit<br/>tubulärem Adenom als<br/>Kontrollgruppe, 66 Pat.<br/>mit Verlaufs-koloskopie</li> <li>- Diagnosezeitraum 2002-<br/>2004</li> <li>- Single center NL</li> </ul>   |              |           | Detektion von<br>Neoplasien in<br>Verlaufskolo-<br>skopie nach<br>Abtragung von<br>Polypen | Läsion in Verlaufskoloskopie<br><br>Art der Läsion SSA Tub. Adenom<br><br>Karzinom 2.3% 0%<br><br>HG Dysplasie 2.3% 0%   | Our data suggest that<br>follow-up as per<br>advanced adenomas after<br>assuring complete<br>removal of the polyp may<br>be warranted.<br><br>Evidenzstärke 3b  |

| Referenz/<br>Studientyp                                       | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle                                      | untersuchte<br>Endpunkte                        | Hauptergebnisse    |                      | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |   |
|---|---|--------------|--|---|--------------------|----------------------|--|---|
|   | - Medianes Follow-up 3 Jahre<br>Nur Pat. eingeschlossen<br>mit Verlaufskoloskopie bis<br>2012   |              |  |   | SSA*               | 51.2%                | 3.0%   | Geringe Fallzahl, ein<br>Zentrum              |
|   |   |              |  |   | Tub.<br>Adenom*    | 37.2%                | 80.3%  |   |
|   |   |              |  |   | Hyperpl.<br>Polyp* | 41.9%                | 18.2%  |   |
|   |   |              |  |   | *p<0.001           |                      |  |   |
| Lu 2010<br>[50]<br>Retrospek-tive<br>Fall-Kontroll-<br>Studie | - 1402 Polypen ursprünglich<br>als hyperplastisch<br>eingestuft.<br>Reevaluierung bzgl.<br>Vorliegen SSA<br><br>- 55 Patienten mit 81 SSA, 40<br>Pat. ohne Vorgeschichte<br>von KRK oder<br>fortgeschrittene<br>Adenome<br><br>- 55 Kontrollen mit hyperpl.<br>Polypen<br><br>- zusätzlich 55 Adenome<br><br>- Diagnosedatum 1980-2001<br><br>- Single center Kanada<br><br>- Medianes Follow-up<br>7.1 Jahre<br><br>- Abgleich mit Krebsregister | SSA          | Hyperplas-<br>tische<br>Polypen und<br>Adenome |   | Karzinome          | Adenome<br>mit LGIEN | SSAs are high-risk lesions<br>with 15% of SSA patients<br>developing subsequent<br>CRCs or Aps with HGD. |   |
|   |   |              |  |   | SSA                | 5/40                 | 18/40  | Evidenzstärke 3b                              |
|   |   |              |  |   | HP                 | 1/55                 | 7/55   |   |
|   |   |              |  |   | Adenome            | 1/55                 | 26(55)   | Kleine Fallzahl,<br>unübersichtliches Design. |
| Lazarus 2005<br>[51]  | - 239 Polypen, 56 hyper-<br>plastisch, 38 im<br>nachherein als  |              |  | Detektion von<br>Neoplasien in<br>Verlaufsendo- | Ausgangsläsion     | Karzinomrisiko       | The results indicate that<br>serrated adenomas are<br>leseions with a significant                        |   |

| Referenz/<br>Studientyp     | Untersuchte Population   | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte                | Hauptergebnisse                      | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|-----------------------------|--|--------------|-----------|---|--------------------------------------|--|
| Retrospek-tive<br>Fallserie | serratierte Adenome<br>eingestuft<br>- 109 Patienten mit<br>Verlaufsendoskopie<br>- Diagnosedatum 1978-1982<br>- Single center Finland<br>- mean Follow-up 94 Monate<br>- Abgleich mit Krebsregister |              |           | skopie nach<br>Abtragung von<br>Polypen | SSA 2/38 (5%)<br>Adenom 3/138 (2.2%) | risk of metachronous<br>serrated adenomas and<br>the development of<br>cancer.<br><br>Evidenzstärke 4<br><br>Kleine Fallzahl,<br>retrospective Analyse |

#### Zusammenfassung der Daten:

Limitierte Datenbasis. Fall-Kontrollstudien und prospektive und retrospektive Fallserien. Das Risiko für die Entwicklung einer fortgeschrittenen Neoplasie war in der Regel vergleichbar dem von Adenomen.

#### Bewertung:

Eingeschränkte Datenlage. Es wäre zu überlegen, ob man das Überwachungsintervall dem von Adenomen anpassen könnte.

### 12.1.3.3. Schlüsselfrage: Wie beeinflusst das Ergebnis der Kontrollkoloskopie nach Polypektomie die Intervalle der Folgekoloskopien?

#### Suchstrategie

(second or third) colonoscopy adenoma (polypectomy or removal or index); Einschränkung bis 2008 Suche 10.06.2016

Treffer 86

Eingeschlossen 8

Ausgeschlossen 78

Einschlusskriterien

> 1 Kontrollkoloskopien nach endoskopischer Adenomentfernung

Ausschlusskriterien

Nur 1 Kontrollkoloskopie nach Adenomentfernung

#### Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp                                     | Untersuchte<br>Population  | Interventio<br>n | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|------------------|-----------|--|--|--|
| Laish 2015<br>[52]<br>Retrospek-tive<br>Kohorten-<br>studie | - Patientenzahl<br>728 Pat. mit 3<br>Koloskopien;<br>Indexkoloskopie high-<br>risk Adenome (252), low-<br>risk Adenome (158),<br>keine Adenome (318)<br><br>- Diagnosezeitraum<br>- 1 Zentrum in |                  |           | Rate an high-<br>und low-risk<br>Adenomen<br>abhängig vom<br>Ergebnis der<br>Index- und<br>ersten Über-<br>wachungs-<br>koloskopie | Rate an high-risk<br>Adenomen in der<br>zweiten<br>Kontrollkolo-<br>skopie<br><br>HR-Adenom in<br>Index- und erster<br>58% | Both index colonoscopy<br>and first surveillance<br>high-risk adenoma have<br>an impact on incidence<br>high-risk findings at<br>second colonoscopy and<br>these subjects need close<br>surveillance |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte<br>Population                                       | Interventio<br>n | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte           | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
|-------------------------|---|------------------|---|------------------------------------|---|--|--|-------|---|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|----|--|-------------|----|----------|-----------|----------------------|---------|---------|-----------|-----|---------|-----------|--------------------|---------|---------|-----------|-----|---------|-----------|----------------------|---------|---------|-----------|---------------|----|---------|---------|----------------------|---------|---------|-----------|-----|---------|-----------|---------------------|--------|---------|-----------|-----|---------|-----------|---------------------|--------|---------|---------|-------------|----|----------|-----------|---------------------|--------|----------|-----------|-----|---------|-----------|---------------------|--------|---------|-----------|-----|-------|-----------|---------------------|--------|---------|-----------|--|
|                         | - Medianes Follow-up<br>- Einschlusskriterien:<br>3 Koloskopien |                  |   |                                    | <p>Überwachungs-<br/>koloskopie</p> <p>LR Adenom in 33%<br/>Indexkolo und<br/>HR-Adenom in 1.<br/>Überwachungs-<br/>kolo</p> <p>Kein Adenom in 10%<br/>Indexkolo und<br/>HR-Adenom in 1.<br/>Überwachungs-<br/>kolo</p> <p>Normale Index-<br/>und erste<br/>Überwachungs-<br/>kolo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Index colonoscopy</th> <th>Finding at first surveillance</th> <th>n (%)</th> <th>Baseline to 1st colonoscopy interval, mean ± SD (years)</th> <th colspan="3">Finding at second surveillance (%)</th> <th>1st to 2nd colonoscopy interval, mean ± SD (years)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th></th> <th></th> <th>HRA</th> <th>LRA</th> <th>NA</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">HRA (n=252)</td> <td>NA</td> <td>117 (46)</td> <td>2.8 ± 1.5</td> <td>19 (16)<sup>a</sup></td> <td>21 (18)</td> <td>77 (66)</td> <td>4.5 ± 1.5</td> </tr> <tr> <td>LRA</td> <td>98 (39)</td> <td>3.0 ± 1.4</td> <td>9 (9)<sup>a</sup></td> <td>14 (14)</td> <td>35 (36)</td> <td>4.2 ± 2.1</td> </tr> <tr> <td>HRA</td> <td>77 (31)</td> <td>2.6 ± 1.4</td> <td>45 (58)<sup>b</sup></td> <td>12 (16)</td> <td>20 (26)</td> <td>2.8 ± 1.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">LRA (n = 158)</td> <td>NA</td> <td>96 (61)</td> <td>4 ± 1.7</td> <td>19 (20)<sup>a</sup></td> <td>17 (18)</td> <td>60 (62)</td> <td>5.4 ± 2.5</td> </tr> <tr> <td>LRA</td> <td>41 (26)</td> <td>4.2 ± 2.5</td> <td>9 (22)<sup>a</sup></td> <td>6 (15)</td> <td>26 (63)</td> <td>4.8 ± 2.6</td> </tr> <tr> <td>HRA</td> <td>21 (13)</td> <td>3.8 ± 2.4</td> <td>7 (33)<sup>b</sup></td> <td>4 (19)</td> <td>10 (48)</td> <td>2.5 ± 1</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">NA (n= 338)</td> <td>NA</td> <td>313 (98)</td> <td>5.6 ± 3.6</td> <td>19 (7)<sup>a</sup></td> <td>21 (8)</td> <td>311 (95)</td> <td>5.4 ± 3.6</td> </tr> <tr> <td>LRA</td> <td>15 (11)</td> <td>4.5 ± 2.8</td> <td>4 (11)<sup>a</sup></td> <td>6 (17)</td> <td>25 (72)</td> <td>4.3 ± 2.2</td> </tr> <tr> <td>HRA</td> <td>9 (9)</td> <td>4.2 ± 2.1</td> <td>3 (30)<sup>b</sup></td> <td>7 (72)</td> <td>29 (87)</td> <td>2.2 ± 1.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>HRA, high risk adenoma; LRA, low risk adenoma; NA, no adenoma; CRC, colorectal cancer.</p> | Index colonoscopy                            | Finding at first surveillance                      | n (%) | Baseline to 1st colonoscopy interval, mean ± SD (years) | Finding at second surveillance (%) |  |  | 1st to 2nd colonoscopy interval, mean ± SD (years) |  |  |  |  | HRA | LRA | NA |  | HRA (n=252) | NA | 117 (46) | 2.8 ± 1.5 | 19 (16) <sup>a</sup> | 21 (18) | 77 (66) | 4.5 ± 1.5 | LRA | 98 (39) | 3.0 ± 1.4 | 9 (9) <sup>a</sup> | 14 (14) | 35 (36) | 4.2 ± 2.1 | HRA | 77 (31) | 2.6 ± 1.4 | 45 (58) <sup>b</sup> | 12 (16) | 20 (26) | 2.8 ± 1.5 | LRA (n = 158) | NA | 96 (61) | 4 ± 1.7 | 19 (20) <sup>a</sup> | 17 (18) | 60 (62) | 5.4 ± 2.5 | LRA | 41 (26) | 4.2 ± 2.5 | 9 (22) <sup>a</sup> | 6 (15) | 26 (63) | 4.8 ± 2.6 | HRA | 21 (13) | 3.8 ± 2.4 | 7 (33) <sup>b</sup> | 4 (19) | 10 (48) | 2.5 ± 1 | NA (n= 338) | NA | 313 (98) | 5.6 ± 3.6 | 19 (7) <sup>a</sup> | 21 (8) | 311 (95) | 5.4 ± 3.6 | LRA | 15 (11) | 4.5 ± 2.8 | 4 (11) <sup>a</sup> | 6 (17) | 25 (72) | 4.3 ± 2.2 | HRA | 9 (9) | 4.2 ± 2.1 | 3 (30) <sup>b</sup> | 7 (72) | 29 (87) | 2.2 ± 1.6 | Evidenzstärke 4<br><br>Retrospektiv,<br>unterschiedliche<br>Koloskopieintervalle |
| Index colonoscopy       | Finding at first surveillance                                   | n (%)            | Baseline to 1st colonoscopy interval, mean ± SD (years) | Finding at second surveillance (%) |   |  | 1st to 2nd colonoscopy interval, mean ± SD (years) |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
|                         |   |                  |   | HRA                                | LRA   | NA   |  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
| HRA (n=252)             | NA  | 117 (46)         | 2.8 ± 1.5   | 19 (16) <sup>a</sup>               | 21 (18)   | 77 (66)                                      | 4.5 ± 1.5  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
|                         | LRA   | 98 (39)          | 3.0 ± 1.4   | 9 (9) <sup>a</sup>                 | 14 (14)   | 35 (36)                                      | 4.2 ± 2.1  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
|                         | HRA   | 77 (31)          | 2.6 ± 1.4   | 45 (58) <sup>b</sup>               | 12 (16)   | 20 (26)                                      | 2.8 ± 1.5  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
| LRA (n = 158)           | NA  | 96 (61)          | 4 ± 1.7   | 19 (20) <sup>a</sup>               | 17 (18)   | 60 (62)                                      | 5.4 ± 2.5  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
|                         | LRA   | 41 (26)          | 4.2 ± 2.5   | 9 (22) <sup>a</sup>                | 6 (15)  | 26 (63)                                      | 4.8 ± 2.6  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
|                         | HRA   | 21 (13)          | 3.8 ± 2.4   | 7 (33) <sup>b</sup>                | 4 (19)  | 10 (48)                                      | 2.5 ± 1  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
| NA (n= 338)             | NA  | 313 (98)         | 5.6 ± 3.6   | 19 (7) <sup>a</sup>                | 21 (8)  | 311 (95)                                     | 5.4 ± 3.6  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
|                         | LRA   | 15 (11)          | 4.5 ± 2.8   | 4 (11) <sup>a</sup>                | 6 (17)  | 25 (72)                                      | 4.3 ± 2.2  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |
|                         | HRA   | 9 (9)            | 4.2 ± 2.1   | 3 (30) <sup>b</sup>                | 7 (72)  | 29 (87)                                      | 2.2 ± 1.6  |       |   |                                    |  |  |  |  |  |  |  |     |     |    |  |             |    |          |           |                      |         |         |           |     |         |           |                    |         |         |           |     |         |           |                      |         |         |           |               |    |         |         |                      |         |         |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |         |           |                     |        |         |         |             |    |          |           |                     |        |          |           |     |         |           |                     |        |         |           |     |       |           |                     |        |         |           |  |

Park 2015  
[53]

- Patientenzahl  
4.143 Pat. mit  
> 2 Koloskopien für  
Screening oder  
Surveillance

Rate an high-  
und low-risk  
Adenomen in  
der dritten  
Koloskopie,

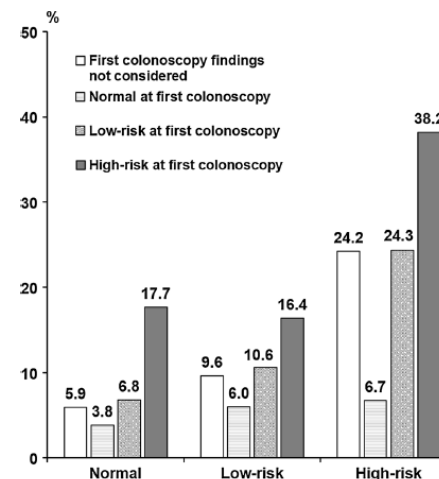
At the final colonoscopy, 370 participants (8.9 %) had high-risk neoplasms. In patients with a normal second colonoscopy, the probability of high-risk neoplasm recurrence was different

The rate of high-risk colorectal neoplasm recurrence differs according to the two previous colonoscopy



| Referenz/<br>Studientyp               | Untersuchte<br>Population   | Interventio<br>n | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---------------------------------------|---|------------------|-----------|--|---|---|
| Retrospek-tive<br>Kohorten-<br>studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosezeitraum 1/2001-12/2011</li> <li>- 1 Zentrum in Südkorea</li> <li>- low-risk : 1 oder 2 tubuläre Adenome &lt; 10 mm</li> <li>high-risk : Adenom <math>\geq</math> 1cm; o. &gt; 2 Adenome oder villöse Histo oder hochgradige Dysplasie oder Karzinome</li> </ul> |                  |           | Zusammenhang mit Ergebnis der Index- und ersten Überwachungskoloskopie | <p>between those with normal, low-risk, and high-risk findings at the first colonoscopy (3.8, 6.8, and 17.7 %, respectively). The hazard ratio of a high-risk neoplasm at the final colonoscopy for patients with a normal second and low-risk first colonoscopy over a normal second and normal first colonoscopy was 3.07 (95 % CI 2.04-4.64, <math>P &lt; 0.001</math>). The hazard ratio of high-risk neoplasm at the final colonoscopy for patients with a normal second and high-risk first colonoscopy over a normal second with normal first colonoscopy was 7.88 (95 % CI 4.90-12.67, <math>P &lt; 0.001</math>).</p> <p>Rate an high-risk Läsionen in der dritten Koloskopie abhängig von der Ergebnissen der ersten und zweiten Kolo</p> | <p>findings. Therefore, surveillance intervals could be adjuvsted not just only by the most recent colonoscopy findings but also by considering two previous colonoscopy findings.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>Retrospektiv, Single Center, unterschiedliche Koloskopieintervalle</p> |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte<br>Population | Interventio<br>n | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |
|-------------------------|---------------------------|------------------|-----------|--------------------------|-----------------|--|
|-------------------------|---------------------------|------------------|-----------|--------------------------|-----------------|--|



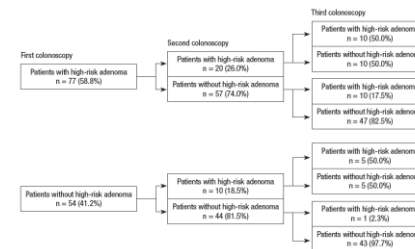
|   |  |  |  |  |   |   |  |
|---|--|--|--|--|---|---|--|
| Suh 2014<br>[54]<br>Retrospek-tive<br>Kohorten-<br>studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl: 852 Patienten mit 2 Kontrollkoloskopien</li> <li>- Diagnosezeitraum 1/2002-12/2012</li> <li>- 1 Zentrum in Südkorea</li> <li>- Medianes Follow-up 60.5 Monate</li> <li>- Kriterien für low-risk Situation: 1 o. 2 tubuläre Adenom &lt;10 mm</li> <li>- high-risk Situation: fortgeschrittenes</li> </ul> |  |  | Rate an high- und low-risk Befunden abhängig vom Ergebnis der Index- und ersten Über-wachungskolo-skopie | Indexkolo<br>--skopie<br><br>LR Kein Adenom<br><br>LR LR<br><br>LR HR<br><br>HR Kein Adenom | Rate an AA in 2. Kolo<br><br>6.2%<br><br>8.2%<br><br>22.9%<br><br>20.8% | The HRF on second surveillance are significantly associated with previous two colonoscopic results. In patients with LRF on first surveillance, screening colonoscopic findings should be considered to determine the optimal surveillance interval<br><br>Evidenzstärke 4 |
|---|--|--|--|--|---|---|--|

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte<br>Population   | Interventio<br>n | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse                       |
|-------------------------|---|------------------|-----------|--------------------------|--|--|
|                         | Adenom oder (≥3)<br>Adenome<br>- Ausschlusskriterien:<br>Koloskopieintervall<br>< 12 Monate |                  |           |                          | HR LR 17.6%<br>HR HR 15.8%<br>Kein Adenom Kein Adenom 1.7%<br>Kein Adenom LRA 4.5%<br>Kein Adenom HRA 5.6% | Retrospektive Analyse,<br>unterschiedliche<br>Koloskopieintervalle |

Chung 2013 [55]  
Retrospek-tive Kohorten-studie

- Patientenzahl 133 Pat. mit 2 Kontrollkolo-skopien nach Entfernung von Adenomen. Medianes Intervall zwischen Index und 1. Kontrollkolo: 17 Monate (6-101) Medianes Intervall zwischen 1. und 2. Kontrollkolo-skopie : 24 Monate (6-90)
- Diagnosezeitraum 1/1997-1/2011
- 1 Zentrum in Korea
- Einschlusskriterien: 2 Kontrollkolo-skopien

Rate an high-risk Adenomen abhängig vom Ergebnis der Index- und ersten Über-wachungskolo-skopie



In conclusion, our results indicated that the patients with high-risk adenoma at the first and/or second colonoscopy had increased risks of high-risk adenoma at the third colonoscopy compared to the patients without high-risk adenoma at first and second colonoscopies. Given these findings, data from two prior colonoscopies, not one prior examination, may

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte<br>Population  | Interventio<br>n | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|--|------------------|-----------|--|--|--|
|  | <p>nach Entfernung von Adenomen in der Indexkoloskopie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausschlusskriterien: kein Adenom in der Indexkoloskopie<br/>Karzinom in der Indexcolo<br/>Untersuchungsintervall &lt; 6 Monate</li> </ul>  |                  |           |  |  | <p>help identify high-risk populations at the third colonoscopy who require careful colonoscopic surveillance..</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>Retrospektive Analyse, unterschiedliche Koloskopieintervalle</p>   |
| <p>Morelli 2011 [56]</p> <p>Retrospek-tive Kohorten-studie</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl 965 Pat. mit zwei Kolo-skopien nach Abtragung von Adenomen. Indexkoloskopie low-risk Befunde (509), high-risk Befunde (456) ; 1. Kontroll-koloskopie: high-risk Befunde 152 (15,8%), 2. Kontrollkoloskopie high-risk Befunde 110 (11.4%)</li> <li>- Intervall zwischen Index und 1. Kontrollkolo: low-risk Adenom 38.3 Monate, zwischen 1. und 2. Kontrollkolo 46.2 Monate</li> <li>- Diagnosezeitraum 1985-2010</li> <li>- 1 Zentrum in USA</li> </ul> |                  |           | <p>Rate an high-risk Neoplasien abhängig vom Ergebnis der Index- und ersten Über-wachungs-koloskopie</p> | <p>The flowchart illustrates the progression of patients from an initial colonoscopy to subsequent surveillance colonoscopies. It starts with 965 patients in the 'Index colonoscopy'. These are divided into 'Low-risk findings n = 509 (52.7%)' and 'High-risk findings n = 456 (47.3%)'. For the low-risk group, 218 patients (42.8%) had NBP, 130 (25.5%) had Low-risk, and 161 (31.7%) had High-risk findings. For the high-risk group, 211 patients (46.3%) had NBP, 114 (25.0%) had Low-risk, and 131 (28.7%) had High-risk findings. The chart then tracks these patients through 'First surveillance colonoscopy' and 'Second surveillance colonoscopy', showing the number of patients remaining in each risk category (NBP, Low-risk, High-risk) at each stage.</p> | <p>Patients with high-risk findings on index and first surveillance colonoscopies require close surveillance. Those with low-risk findings on index colonoscopy and normal/non-advanced findings on the first surveillance colonoscopy have low subsequent risk of ACN.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>Retrospektive Analyse, unterschiedliche Koloskopieintervalle</p> |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte<br>Population   | Interventio<br>n          | Kontrolle                              | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |                                       |                        |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
|--|---|---------------------------|--|---|--|--|---------------------------------------|------------------------|---------------------------|--|--|--|---------------------------|--|--|--|---|--|----------------|---------------------|---|---------------------------------------|----------------|---------------------|-----|------------|-----|-----------|------|-----|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-----------|------|-----|-----------|------|-----|-----|-----|----|-----------|------|-----|-----------|------|------|-----|------------|-----|-----------|------|-----|-----------|------|-----|-----|-----|-----|-----------|------|-----|-----------|------|------|-----|-----|----|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------------|------------|-----|-----------|------|-----|-----------|------|-----|----|-------------|-----|-----------|------|-----|-----------|------|------|--|-----|-----|-----------|------|-----|-----------|------|-----|--|-----|----|-----------|------|------|-----------|------|------|
| Laiyemo 2009<br>[57]<br><br>Retrospek-tive<br>Analyse einer<br>randomisier-<br>ten Polypre-<br>vention-Studie  | - Patientenzahl<br>774 Pat. mit zwei Kolo-<br>skopien nach Abtragung<br>von Adenomen (59.7%<br>der ursprünglichen 1297<br>Studienteilnehmer).<br>Indexkoloskopie mit low-<br>risk-Adenom (LRA) 385;<br>Indexkoloskopie mit<br>high-risk Adenom (HRA)<br>389 ;<br>1. Kontrollkoloskopie<br>mit LRA 207 ; mit HRA<br>65 ; kein Adenom 502<br><br>- Diagnosezeitraum 6/1991-<br>1/1994<br><br>- Multiple Zentren in USA<br><br>- Medianes Follow-up 5.9 J. |                           |  | Rate an<br>Kontrollkolo-<br>skopien und<br>Ergebnisse<br>nach<br>Abtragung von<br>Adenomen. | Rate an fortgeschrittener Neoplasie (AA)<br><br>Indexkolo 1. Rate an<br>-skopie Kontroll- AA in 2.<br>kolo Kolo<br><br>LRA Kein 2.8%<br>Adenom<br><br>LRA LRA 4.7%<br><br>LRA HRA 6.9%<br><br>HRA Kein 4.8%<br>Adenom<br><br>HRA LRA 8.9%<br><br>HRA HRA 30.6% | Our study suggests an<br>overuse of surveillance<br>colonoscopy among low-risk<br>subjects with a<br>corresponding low yield of<br>advanced adenomas.<br>Underuse was observed<br>among high-risk subjects.<br>Adenoma yield at<br>surveillance corresponded<br>to adenoma risk category.<br>Resource consumption by<br>surveillance colonoscopy<br>can be better managed by<br>aligning use with the risk of<br>adenoma recurrence.<br>Evidenzstärke 3b<br>Retrospektive Analyse,<br>unterschiedliche<br>Koloskopieintervalle |                                       |                        |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Adenoma findings at 70/72</th> <th rowspan="2">Adenoma findings at 14</th> <th colspan="4">First PPT/CFB colonoscopy</th> <th colspan="4">All PPT/CFB colonoscopies</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mean time to first examination, y (SD)</th> <th>Any adenoma, %</th> <th>Advanced adenoma, %</th> <th>N</th> <th>Mean time to last examination, y (SD)</th> <th>Any adenoma, %</th> <th>Advanced adenoma, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LRA</td> <td>No adenoma</td> <td>250</td> <td>4.1 (1.4)</td> <td>23.2</td> <td>2.8</td> <td>4.7 (1.3)</td> <td>26.0</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>LRA</td> <td>LRA</td> <td>106</td> <td>3.9 (1.4)</td> <td>40.6</td> <td>4.7</td> <td>4.5 (1.4)</td> <td>46.2</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>HRA</td> <td>HRA</td> <td>29</td> <td>3.5 (1.7)</td> <td>58.6</td> <td>6.9</td> <td>4.7 (1.3)</td> <td>65.5</td> <td>13.8</td> </tr> <tr> <td>HRA</td> <td>No adenoma</td> <td>252</td> <td>4.1 (1.3)</td> <td>25.8</td> <td>4.8</td> <td>4.7 (1.3)</td> <td>30.6</td> <td>6.8</td> </tr> <tr> <td>HRA</td> <td>LRA</td> <td>101</td> <td>3.8 (1.5)</td> <td>29.6</td> <td>6.9</td> <td>4.8 (1.3)</td> <td>43.8</td> <td>11.9</td> </tr> <tr> <td>HRA</td> <td>HRA</td> <td>35</td> <td>2.9 (1.5)</td> <td>66.7</td> <td>30.6</td> <td>4.4 (1.6)</td> <td>75.0</td> <td>38.9</td> </tr> <tr> <td>AP<sup>a</sup></td> <td>No adenoma</td> <td>502</td> <td>4.1 (1.3)</td> <td>28.5</td> <td>3.8</td> <td>4.7 (1.3)</td> <td>28.3</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>AP</td> <td>Any adenoma</td> <td>272</td> <td>3.6 (1.5)</td> <td>45.6</td> <td>9.9</td> <td>4.6 (1.4)</td> <td>51.1</td> <td>12.6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LRA</td> <td>207</td> <td>3.8 (1.5)</td> <td>40.1</td> <td>6.8</td> <td>4.6 (1.4)</td> <td>44.9</td> <td>9.2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HRA</td> <td>65</td> <td>3.1 (1.6)</td> <td>63.1</td> <td>20.0</td> <td>4.6 (1.6)</td> <td>70.8</td> <td>27.7</td> </tr> </tbody> </table> |   |                           |  |   |  |  | Adenoma findings at 70/72             | Adenoma findings at 14 | First PPT/CFB colonoscopy |  |  |  | All PPT/CFB colonoscopies |  |  |  | N | Mean time to first examination, y (SD) | Any adenoma, % | Advanced adenoma, % | N | Mean time to last examination, y (SD) | Any adenoma, % | Advanced adenoma, % | LRA | No adenoma | 250 | 4.1 (1.4) | 23.2 | 2.8 | 4.7 (1.3) | 26.0 | 3.6 | LRA | LRA | 106 | 3.9 (1.4) | 40.6 | 4.7 | 4.5 (1.4) | 46.2 | 6.6 | HRA | HRA | 29 | 3.5 (1.7) | 58.6 | 6.9 | 4.7 (1.3) | 65.5 | 13.8 | HRA | No adenoma | 252 | 4.1 (1.3) | 25.8 | 4.8 | 4.7 (1.3) | 30.6 | 6.8 | HRA | LRA | 101 | 3.8 (1.5) | 29.6 | 6.9 | 4.8 (1.3) | 43.8 | 11.9 | HRA | HRA | 35 | 2.9 (1.5) | 66.7 | 30.6 | 4.4 (1.6) | 75.0 | 38.9 | AP <sup>a</sup> | No adenoma | 502 | 4.1 (1.3) | 28.5 | 3.8 | 4.7 (1.3) | 28.3 | 5.2 | AP | Any adenoma | 272 | 3.6 (1.5) | 45.6 | 9.9 | 4.6 (1.4) | 51.1 | 12.6 |  | LRA | 207 | 3.8 (1.5) | 40.1 | 6.8 | 4.6 (1.4) | 44.9 | 9.2 |  | HRA | 65 | 3.1 (1.6) | 63.1 | 20.0 | 4.6 (1.6) | 70.8 | 27.7 |
| Adenoma findings at 70/72  | Adenoma findings at 14  | First PPT/CFB colonoscopy |  |   |  | All PPT/CFB colonoscopies  |                                       |                        |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
|  |   | N                         | Mean time to first examination, y (SD) | Any adenoma, %  | Advanced adenoma, %  | N  | Mean time to last examination, y (SD) | Any adenoma, %         | Advanced adenoma, %       |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| LRA  | No adenoma  | 250                       | 4.1 (1.4)                              | 23.2  | 2.8  | 4.7 (1.3)  | 26.0                                  | 3.6                    |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| LRA  | LRA   | 106                       | 3.9 (1.4)                              | 40.6  | 4.7  | 4.5 (1.4)  | 46.2                                  | 6.6                    |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| HRA  | HRA   | 29                        | 3.5 (1.7)                              | 58.6  | 6.9  | 4.7 (1.3)  | 65.5                                  | 13.8                   |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| HRA  | No adenoma  | 252                       | 4.1 (1.3)                              | 25.8  | 4.8  | 4.7 (1.3)  | 30.6                                  | 6.8                    |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| HRA  | LRA   | 101                       | 3.8 (1.5)                              | 29.6  | 6.9  | 4.8 (1.3)  | 43.8                                  | 11.9                   |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| HRA  | HRA   | 35                        | 2.9 (1.5)                              | 66.7  | 30.6   | 4.4 (1.6)  | 75.0                                  | 38.9                   |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| AP <sup>a</sup>  | No adenoma  | 502                       | 4.1 (1.3)                              | 28.5  | 3.8  | 4.7 (1.3)  | 28.3                                  | 5.2                    |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| AP   | Any adenoma   | 272                       | 3.6 (1.5)                              | 45.6  | 9.9  | 4.6 (1.4)  | 51.1                                  | 12.6                   |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
|  | LRA   | 207                       | 3.8 (1.5)                              | 40.1  | 6.8  | 4.6 (1.4)  | 44.9                                  | 9.2                    |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
|  | HRA   | 65                        | 3.1 (1.6)                              | 63.1  | 20.0   | 4.6 (1.6)  | 70.8                                  | 27.7                   |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |
| Pinsky 2009<br>[58]  | - Patientenzahl<br>1350 Pat. mit zwei Kolo-<br>skopien, davon 159 mit<br>unauffälliger Index-   |                           |  | Rate an<br>Neoplasien bei   | Rate an fortgeschrittener Neoplasie (AA)   | In summary, the risk of<br>finding advanced and any<br>adenoma on surveillance<br>colonoscopy increased with<br>the severity of the baseline   |                                       |                        |                           |  |  |  |                           |  |  |  |   |  |                |                     |   |                                       |                |                     |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |     |     |     |    |           |      |     |           |      |      |     |            |     |           |      |     |           |      |     |     |     |     |           |      |     |           |      |      |     |     |    |           |      |      |           |      |      |                 |            |     |           |      |     |           |      |     |    |             |     |           |      |     |           |      |      |  |     |     |           |      |     |           |      |     |  |     |    |           |      |      |           |      |      |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte<br>Population   | Interventio<br>n | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|---|------------------|-----------|--------------------------|---|--|
| Retrospek-tive<br>Analyse von<br>Teilnehmern<br>einer rando-<br>misierten<br>Studie (PLCO) | <p>koloskopie.<br/>Indexkoloskopie mit low-<br/>risk-Adenom (LRA) 411 ;<br/>Indexkoloskopie mit<br/>high-risk Adenom (HRA)<br/>619 ;<br/>1. Kontrollkoloskopie<br/>mit LRA 366 ; mit HRA<br/>141 ; kein Adenom 843</p> <p>- Diagnosezeitraum 1993-<br/>2001</p> <p>- Multiple Zentren in USA</p> <p>- Einschlusskriterien:<br/>Kontrollkoloskopie<br/>&gt; 6 Monate und &lt; 10 J.<br/>nach Indexkoloskopie</p> |                  |           | Kontrollkolo-<br>skopien | <p>Indexkolo -skopie</p> <p>1. Kontroll-<br/>kolo</p> <p>Rate an<br/>AA in<br/>2. Kolo</p> <p>LRA</p> <p>Kein<br/>Adenom</p> <p>3.9%</p> <p>LRA</p> <p>LRA</p> <p>5.7%</p> <p>LRA</p> <p>HRA</p> <p>15.6%</p> <p>HRA</p> <p>Kein<br/>Adenom</p> <p>5.9%</p> <p>HRA</p> <p>LRA</p> <p>6.7%</p> <p>HRA</p> <p>HRA</p> <p>19.3%</p> <p>Kein<br/>Adenom</p> <p>Kein<br/>Adenom</p> <p>3.1%</p> <p>Kein<br/>Adenom</p> <p>LRA</p> <p>4.7%</p> <p>Kein<br/>Adenom</p> <p>HRA</p> <p>11.5%</p> | <p>findings, with the highest<br/>rate in subjects with<br/>advanced adenomas, an<br/>intermediate rate in subjects<br/>with nonadvanced<br/>adenomas, and the lowest<br/>rate in subjects without<br/>adenomas at baseline.<br/>However, within each<br/>baseline group, a later<br/>timing of the surveillance<br/>colonoscopy had no affect<br/>on adenoma or advanced<br/>adenoma findings.<br/>Evidenzstärke 4<br/>Retrospektive Analyse,<br/>unterschiedliche<br/>Koloskopieintervalle</p> |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte<br>Population  | Interventio<br>n             | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |                         |                              |     |     |       |     |     |       |     |                |       |     |     |       |     |     |      |     |                |      |  |
|---|--|------------------------------|-----------|---|--|--|-------------------------|------------------------------|-----|-----|-------|-----|-----|-------|-----|----------------|-------|-----|-----|-------|-----|-----|------|-----|----------------|------|--|
| Robertson<br>2009<br>[59]<br>Retrospek-tive<br>Analyse einer<br>prospektiven<br>Kohorte | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl<br/>564 Pat. mit zwei<br/>zusätzlichen<br/>Koloskopien nach<br/>Indexkoloskopie mit<br/>Adenomentfernung.<br/>Intervall zwischen Index-<br/>kolo und erster Kontroll-<br/>kolo 37.4 Monate,<br/>zwischen erster und<br/>zweiter Kontroll-<br/>koloskopie 47.6 Monate</li> <li>- Multiple Zentren in USA</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Indexkoloskopie mit<br/>Adenomen und 2<br/>Kontrollkoloskopien</li> </ul> |                              |           | Anteil an<br>Patienten mit<br>high-risk<br>Befunden in<br>der dritten<br>Koloskopie | <p>Rate an high-risk findings (HRF)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indexkolo-<br/>skopie</th> <th>1.<br/>Kontroll-<br/>kolo</th> <th>Rate an<br/>HRF in 2.<br/>Kolo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HRF</td> <td>HRF</td> <td>18.2%</td> </tr> <tr> <td>HRF</td> <td>LRF</td> <td>13.6%</td> </tr> <tr> <td>HRF</td> <td>Kein<br/>Adenom</td> <td>12.3%</td> </tr> <tr> <td>LRF</td> <td>HRF</td> <td>20.0%</td> </tr> <tr> <td>LRF</td> <td>LRF</td> <td>9.5%</td> </tr> <tr> <td>LRF</td> <td>Kein<br/>Adenom</td> <td>4.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>LRF low-risk finding</p> | Indexkolo-<br>skopie                         | 1.<br>Kontroll-<br>kolo | Rate an<br>HRF in 2.<br>Kolo | HRF | HRF | 18.2% | HRF | LRF | 13.6% | HRF | Kein<br>Adenom | 12.3% | LRF | HRF | 20.0% | LRF | LRF | 9.5% | LRF | Kein<br>Adenom | 4.9% | Information from two prior exams may help identify low-risk populations that benefit little from intense surveillance. Surveillance guidelines might be tailored in selected subjects to use information from two prior exams, not just the most recent one.<br>Evidenzstärke 4<br>Retrospektiv,<br>unterschiedliche<br>Koloskopieintervalle |
| Indexkolo-<br>skopie  | 1.<br>Kontroll-<br>kolo  | Rate an<br>HRF in 2.<br>Kolo |           |   |  |  |                         |                              |     |     |       |     |     |       |     |                |       |     |     |       |     |     |      |     |                |      |  |
| HRF   | HRF  | 18.2%                        |           |   |  |  |                         |                              |     |     |       |     |     |       |     |                |       |     |     |       |     |     |      |     |                |      |  |
| HRF   | LRF  | 13.6%                        |           |   |  |  |                         |                              |     |     |       |     |     |       |     |                |       |     |     |       |     |     |      |     |                |      |  |
| HRF   | Kein<br>Adenom   | 12.3%                        |           |   |  |  |                         |                              |     |     |       |     |     |       |     |                |       |     |     |       |     |     |      |     |                |      |  |
| LRF   | HRF  | 20.0%                        |           |   |  |  |                         |                              |     |     |       |     |     |       |     |                |       |     |     |       |     |     |      |     |                |      |  |
| LRF   | LRF  | 9.5%                         |           |   |  |  |                         |                              |     |     |       |     |     |       |     |                |       |     |     |       |     |     |      |     |                |      |  |
| LRF   | Kein<br>Adenom   | 4.9%                         |           |   |  |  |                         |                              |     |     |       |     |     |       |     |                |       |     |     |       |     |     |      |     |                |      |  |

| Baseline histology  | Finding at first surveillance | N (N) getting second colonoscopy | Finding at second colonoscopy |                 | Mean time interval between baseline to first/first to second examination (y) |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------|--|
|                     |                               |                                  | Advanced adenoma (%)          | Any adenoma (%) |  |
| Advanced adenoma    | Advanced adenoma              | 83 (75)                          | 18.3                          | 45.8            | 2.7/2.2  |
|                     | Nonadvanced adenoma           | 178 (63)                         | 6.7                           | 39.3            | 2.6/3.0  |
|                     | No adenoma                    | 358 (54)                         | 5.0                           | 21.5            | 2.5/3.6  |
| Nonadvanced adenoma | Advanced adenoma              | 32 (62)                          | 15.6                          | 59.4            | 2.9/2.5  |
|                     | Nonadvanced adenoma           | 124 (64)                         | 5.7                           | 39.5            | 3.5/3.4  |
|                     | No adenoma                    | 257 (48)                         | 3.9                           | 25.6            | 3.1/3.9  |
| No adenoma          | Advanced adenoma              | 20 (72)                          | 11.5                          | 30.8            | 4.0/2.5  |
|                     | Nonadvanced adenoma           | 64 (68)                          | 4.7                           | 38.1            | 3.5/3.2  |
|                     | No adenoma                    | 228 (37)                         | 3.1                           | 14.4            | 3.2/3.3  |

Zusammenfassung der Daten:

Limitierte Datenbasis in Form von retrospektiven Fallserien. Wenn bei der Index- und 1. Kontrollkoloskopie eine Hochrisiko-Situation bzw. fortgeschrittene Adenome gefunden werden, ist das Risiko hoch bei der 2. Kontrollkoloskopie ebenfalls fortgeschrittene Adenome zu finden. Werden in der Indexkoloskopie nur ein oder zwei kleine tubuläre Adenome gefunden und die 1. Kontrollkoloskopie ist unauffällig bzw. werden wieder nur ein oder zwei kleine Adenome gefunden ist das Risiko gering in der 2. Kontrollkoloskopie ein fortgeschrittenes Adenom zu finden. Werden in der Indexkoloskopie 1 oder 2 kleine tubuläre Adenome gefunden und in der 1. Kontrollkoloskopie liegt eine Hochrisiko-Situation bzw. fortgeschrittene Adenome vor ist das Risiko hoch in der 2. Kontrollkoloskopie fortgeschrittene Adenom zu finden. Wird in der Indexkoloskopie eine Hochrisiko-Situation bzw. fortgeschrittene Adenome gefunden und in der 1. Kontrollkoloskopie nicht, ist das Risiko geringer aber höher als in der Niedrigrisiko-Situation.

Vorschlag (Pox):

| Indexkoloskopie              | 1. Kontrollkoloskopie                        | 2. Kontrollkoloskopie |
|------------------------------|--|-----------------------|
| Hochrisiko-Situation bzw. AA | Hochrisiko-Situation bzw. AA                 | nach 3 Jahren         |
| Hochrisiko-Situation bzw. AA | < 3 kleine tubuläre Adenome                  | nach 3 Jahren         |
| Hochrisiko-Situation bzw. AA | keine Adenome                                | nach 5 Jahren         |
| < 3 kleine tubuläre Adenome  | Hochrisiko-Situation bzw. AA                 | nach 3 Jahren         |
| < 3 kleine tubuläre Adenome  | < 3 kleine tubuläre Adenome<br>keine Adenome | nach 10 Jahren        |



#### 12.1.4. Recherchestrategie Kapitel 7 Präoperative Diagnostik und Chirurgie – Version 1 (2013)

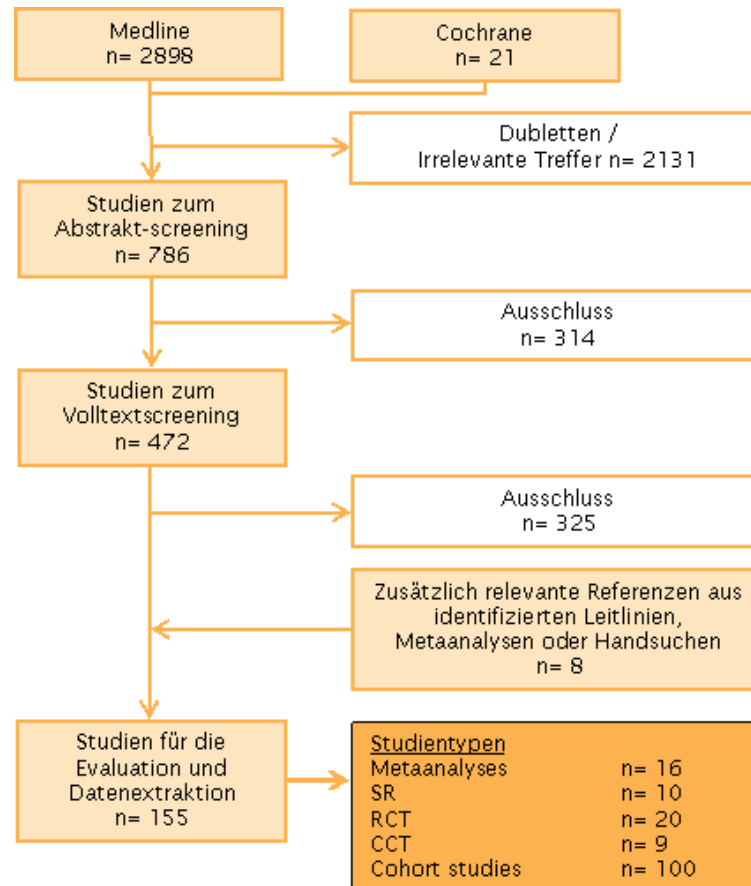


Abbildung 4: Rechercheergebnisse zum Kapitel 7 Präoperative Diagnostik und Chirurgie

#### 12.1.4.1. Suchebene 2: Meta-Analysen

Im Kapitel 7 war die Suche nach Meta-Analysen bei den gezielten Suchen auf Suchebene 3 enthalten.

#### 12.1.4.2. Suchebene 3: Primärliteratur

| Suchfragen  | Suchzeitraum  | Suchdatum  | Treffer | Identifizierte Abstracts (nach Dubletten-abgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Identifizierte Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzrecherche) |
|---|---|------------|---------|--|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Rekonstruktionsverfahren bei der tiefen anterioren Rektumresektion  | 01.02.2006 (ab Ende des Literatursuche-Zeitraums des Cochrane Reviews von Brown) bis 05.11.2010 | 05.11.2010 | 15      | 9  | 3                         | 6                                    | 6                                     | 0   |
| Technik der abdominoperinealen Rektumexstirpation und Defektdeckung | Bis 07.20.2010  | 07.20.2010 | 157     | 8  | 2                         | 6                                    | 6                                     | 0   |
| ... inklusive plastische Deckung                                    | Bis 05.20.2010  | 05.02.2010 | 48      | 12   | 3                         | 9                                    | 7                                     | 0   |

| Suchfragen                       | Suchzeitraum  | Suchdatum  | Treffer | Identifizierte Abstracts (nach Dubletten-abgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Identifizierte Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen   | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzenrecherche) |
|----------------------------------|---|------------|---------|--|---------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Exstirpation vs Kontinenzert     | bis 28.02.2011  | 28.02.2011 | 292     | 292  | 283                       | 9                                    | 7   | 0   |
| Laparoskopie beim Rektumkarzinom | 01.01.2005 (ab Ende des Literatursuche-Zeitraums des Cochrane Reviews von Kuhry) bis 05.11.2010 | 05.11.2010 | 109     | 32   | 3                         | 29                                   | 14, davon<br>7 Rektumkarzinom<br>7 Kolorektales Karzinom (ident. Mit Lap Kolon) | 0   |
| Laparoskopie beim Kolonkarzinom  | 01.01.2005 (ab Ende des Literatursuche-Zeitraums des Cochrane Reviews von Kuhry) bis 23.03.2011 | 23.03.2011 | 241     | 109  | 103                       | 6                                    | 9, davon<br>2 Kolonkarzinom<br>7 Kolorektales Karzinom                          | 5   |

| Suchfragen  | Suchzeitraum              | Suchdatum  | Treffer | Identifizierte Abstracts (nach Dubletten-abgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Identifizierte Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzenrecherche) |
|---|---------------------------|------------|---------|--|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
|   |                           |            |         |  |                           |                                      | (ident. Mit Lap Rektum)               |   |
| Resektion simultaner Lebermetastasen                | 2008 bis 21.03.2011       | 21.03.2011 | 225     | 7  | 0                         | 7                                    | 7                                     | 0   |
| Fernmetastasierung bei asymptomatischem Primärtumor | 28.02.2001 bis 28.02.2011 | 28.02.2011 | 180     | 29   | 24                        | 5                                    | 5                                     | 0   |
| HIPEC und Peritonektomie                            | bis 16.02.2011            | 16.02.2011 | 180     | 18   | 1                         | 17                                   | 17                                    | 0   |
| Endosono/ CT/ MRT beim Staging des RektumCA         | 2003 bis 15.12.2011       | 15.12.2011 | 290     | 91   | 40                        | 51                                   | 26                                    | 1   |
| Bildgebende Verfahren nach                          | 2003 bis 15.12.2011       | 15.12.2011 | 290     | 45   | 22                        | 23                                   | 23                                    | 1   |

| Suchfragen                       | Such-zeitraum  | Such-datum | Treffer | Identifizierte Abstracts (nach Dubletten-abgleich) | Aus-geschlossene Abstracts | Identifizierte Volltext-publikationen | Ein-geschlossene Volltext-publikationen | Zusätzlich berücksichtigte Volltext-publikationen (Handsuche, Referenzen-recherche) |
|----------------------------------|----------------|------------|---------|--|----------------------------|---------------------------------------|---|---|
| Radiochemotherapie beim RektumCA |                |            |         |  |                            |                                       |   |   |
| PET/ PET-CT zur Primärdiagnostik | Bis 28.02.2011 | 28.02.2011 | 401     | 58   | 36                         | 22                                    | 20                                      | 0   |
| PET/ PET-CT bei Metastasen       | Bis 01.07.2011 | 01.07.2011 | 432     | 76   | 68                         | 8                                     | 7                                       | 1   |

12.1.4.3. **Schlüsselfrage: Welche der folgenden Rekonstruktions-Verfahren sollten bei der tiefen anterioren Rektumresektion eingesetzt werden: Bildung eines J-Pouch/ Bildung einer transversen Coloplastik/ Seit-zu-End-Anastomose?**

**Suchstrategie**

("Rectal Neoplasms"[60] AND "Surgical Procedures, Operative"[60]) AND ("surgery "[Subheading] OR "Colorectal Surgery"[60]) AND ("J pouch"[All Fields] OR "transverse coloplasty"[All Fields] OR "side-to-end anastomosis"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND ("2006/02/01"[PDAT] : "2010/11/05"[PDAT])

**Evidenztabelle**

| Referenz | Studientyp    | Teilnehmer<br>Follow-up   | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen         | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|---------------|---|--------------|-----------|--------------------|--|--|-----|
| [61]     | Meta-analysis | 4 RCTs (273 patients with rectal cancer and anterior resection: 138 colonic J pouch (CJP), 135 side to end (STE)) | CJP          | STE       | Functional outcome | No statistical difference in overall morbidity and mortality, operative time, hospital stay and anastomotic stricture.<br><br>resting pressures at 24 months postoperatively: CJP vs STE [random effects model: SMD = -1.23, 95% CI (-2.47, -0.01), z = -1.94, P = 0.053];<br>volumetric parameters (volume at which the patient first experiences a sensation to defecate and maximal tolerable volume): no significant differences between groups<br><br>Urgency at 6 months CJP vs. STE RR 0.61 (95%CI 0.39-0.96) p< 0.05<br><br>Urgency after 2 years RR 0.60 (95%CI 0.33-1.11) p=0.10 | CJP or STE are acceptable and safe options after AR for rectal cancer. | 1a  |

| Referenz | Studientyp        | Teilnehmer<br>Follow-up   | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-------------------|---|---|-----------|--|---|--|-----|
|          |                   |   |   |           |  | No statistical difference in other functional outcomes was found ie. use of enemas, bowel medications, use of pads, incomplete defecation and stool frequency   |  |     |
| [62]     | Meta-analysis     | 10 RCTs with patients with rectal cancer and curative anterior resection: colonic J pouch (CJP) vs. straight coloanal anastomosis (SCA) | CJP   | SCA       | Functional outcome and complications   | CJP vs. SCA:<br>anastomotic leak RR 0.36 (95% CI 0.12-1.08)<br>Anastomotic stricture RR 2.45 (95% CI 0.79-7.57)<br>stool frequency weighted mean difference -1.21 (95% CI: -1.92- -0.49)<br>fecal continence OR 0.23 (95% CI: 0.08-0.69)        | There is minimal difference in the functional outcome between CJP and SCA at 1 year, although the data seems to favor CJP. | 1a  |
| [63]     | Systematic review | 9 RCTs (n=473): SCA vs. CJP<br>4 RCTs (n=215): STE vs. CJP  | Different rectal reconstructive techniques (straight coloanal |           | functional outcome (bowel function defined by outcome measures such as bowel | SCA vs. CJP: up to 18 months postop, CJP was superior to SCA in most studies regarding bowel frequency, urgency, fecal incontinence, and use of antidiarrheal medication. There were too few patients with long-term bowel function outcomes to | After LAR for rectal cancer, reconstruction with CJP leads to better bowel function and similar rates of postoperative     | 1a  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer<br>Follow-up  | Intervention  | Kontrolle                 | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE    |
|----------|------------|--|---|---------------------------|--|---|---|--------|
|          |            | 3 RCTs<br>(n=158):<br>TCP vs. CJP  | astomosis<br>(SCA),<br>colonic J<br>pouch (CJP),<br>side-to-end<br>anastomosis<br>(STE) |                           | movements per<br>day, urgency,<br>fecal<br>incontinence,<br>incomplete<br>evacuation...)<br>of different<br>rectal<br>reconstructive<br>techniques | determine if this advantage continued<br>after 18 months postop.<br><br>STE vs. CJP: no difference in bowel<br>function outcomes<br><br>TCP vs. CJP: no differences in bowel<br>function outcomes | complications when<br>compared to SCA.<br>STE is a compelling<br>alternative to CJP that<br>has similar functional<br>outcomes in 3 small<br>RCTs.                  |        |
| [64]     | RCT        | 149<br>patients<br>with RC<br>undergoing<br>LAR<br><br>CJP: 73 pts<br>(but 3<br>received a<br>TCP); TCP:<br>76 pts | LAR+TME+C<br>JP   | LAR+TME+TC<br>P..         | rate of late<br>evacuation<br>problems after<br>2 years<br><br>anastomotic<br>leak rate,<br>perioperative<br>morbidity and<br>mortality            | Late functional outcome data were<br>expected to be published in 2010<br><br>Mortality: 0%<br><br>Surgical complications: CJP: 19%; TCP:<br>18% Overall anastomotic leak rate; 8%                 | This trial<br>demonstrated a<br>comparable early<br>outcome for TCP and<br>CJP. This contradicts<br>previous reports<br>suggesting a higher<br>leak rate after TCP. | 2<br>b |
| [65]     | RCT        | 364<br>patients<br>with low RC<br>(CP-1<br>group: 47   | JP feasible<br>group: JP  | JP feasible<br>group: CP2 | functional<br>outcome and<br>QOL +<br>complications  | JP feasible group: JP vs. CP-2<br><br>Total daily bowel movements after 4<br>months 3 vs. 4 (p=.0.03), after 12 mo  | In patients<br>undergoing a<br>restorative resection<br>for low rectal cancer,<br>CJP offers significant  | 1<br>b |



| Referenz | Studientyp | Teilnehmer<br>Follow-up  | Intervention               | Kontrolle                  | Zielgrößen                                 | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|--|----------------------------|----------------------------|--|--|---|-----|
|          |            | pts, SA group: 49 pts, JP group: 137 pts, CP-2 group: 131 pts) | JP not feasible group: SCA | JP not feasible group: CP1 |  | <p>3 vs. 3 (p=0.03), after 24 mo 2 vs. 3 (p=0.007)</p> <p>Fecal incontinence severity index (FISI) at 4 mo 39.5 vs. 51 (p=0.001), at 12 mo 35.9 vs. 40 (p=0.18), at 24 mo 31.1 vs. 36.8 (p=0.04).</p> <p>Pad usage at 24 mo 53.9 vs. 70.4% (p=0.02)</p> <p>Clustering at 24 mo JP &lt; CP-2 (p&lt;0.03)</p> <p>Other parameters without statistical significance.</p> <p>J-Pouch ineligible group: CP-1 vs. SA</p> <p>No statistically significant differences in bowel function parameters.</p> <p>QOL scores at 24 months: similar for each of the 4 groups</p> <p>Complication rate overall 32% (no difference between groups).</p> | advantages in function over SCA or CP. In patients who cannot have CJP, CP seems not to improve the bowel function of patients over that with SCA |     |
| [66]     | RCT        | 48 patients with lower RC (24 in each group)                   | Laparoscopic assisted CJP  | Laparoscopic SCA           | anorectal functional outcomes (assessed by | CJP vs. SCA during the first 3 postoperative months: stool frequency (mean ± sd: 4.0 ± 2.0 vs. 7.0 ± 2.4 times/day, p<.001); use   | Laparoscopic-assisted creation of a CJP achieved better short-term functional   | 2b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer<br>Follow-up | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|-------------------------|--------------|-----------|--|--|---|-----|
|          |            |                         |              |           | functional questionnaires, anorectal manometry and volumetric study) | of antidiarrheal agents (29.2% [n=7] vs. 75.0% [n=18], p=.004); and perineal irritation (45.8%[n=11] vs. 79.2%[n=19], p=.037). | results and did not increase surgical morbidity, as compared with laparoscopic SCA. |     |

#### 12.1.4.4. Schlüsselfrage: Technik der abdominoperinealen Rektumexstirpation und Defektdeckung bei Rektumkarzinomen inkl. plastischer Deckung

##### Suchstrategien

((("Rectal Neoplasms"[60] AND "Surgical Procedures, Operative"[60]) AND "surgery "[Subheading]) AND ((extra[All Fields] AND levator[All Fields]) OR "cylindric"[All Fields] OR "abdominoperineal resection"[All Fields] OR "abdominoperineal excision"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND ("1"[PDAT] : "2011/02/07"[PDAT]))

Plastische Deckung nach APR:

((("Rectal Neoplasms"[60] AND "Reconstructive Surgical Procedures"[60]) AND "Surgical Flaps"[60]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("1"[PDAT] : "2011/02/05"[PDAT]))

**Evidenztabelle** (ab der 7. Referenz: Plastische Deckung nach APR)

| Referenz | Studientyp         | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle                               | Zielgrößen                                   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------------|---|--|---|--|--|--|-----|
| [67]     | Case-control study | 300 patients analysed (176 extralevator APE, 124 standard APE)        | Standard APE   | Extralevator APE (with or without flap) | Oncological quality/outcome of the APE       | Extralevator vs. standard APE tissue removed from outside the smooth muscle layer per slice: median area 2120 vs. 1259 mm <sup>2</sup> ; P < 0.001)<br><br>CRM involvement: 49.6 vs. 20.3%; P < 0.001 IOP: 28.2 vs 8.2%; P < 0.001 | Extralevator APE with perineal dissection in the prone jack-knife position can lead to substantial reductions in CRM involvement and IOP independent of other factors. | 3b  |
| [68]     | Systematic review  | 36 studies with heterogenous patient groups mostly with rectal cancer | Reconstruction of pelvic defects after abdominoperineal excision (APE) |   | Clinical outcome following myocutaneous flap | 5 controlled studies reported improved outcomes after APE and chemoradiotherapy with RAM reconstruction and 2 controlled studies reported improved outcomes with gracilis reconstruction.  | Data from controlled studies support the use of myocutaneous flaps for single-stage reconstruction after APE   | 3a  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle               | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|--|-------------------------|--|--|---|-----|
|          |              | patients (191/385 with rectus abdominus (RAM) and 58/83 with gracilis reconstruction)<br><br>FU 3 - 67 months | using myocutaneous flaps                               |                         | reconstruction after APE.  | In 7/300 patients with RAM reconstruction there was total flap loss. In 8/83 patients with gracilis reconstruction there was total flap loss.  | in the presence of chemoradiotherapy.   |     |
| [69]     | Cohort study | 11 patients   | APR followed by reconstruction with a biological mesh. |                         | Postoperative complications  | 1 mesh had to be removed due to perineal wound infection, 1 pt developed a seroma, 1 developed recurrence (the same pt who had the mesh removed), 6 suffered from perineal pain for several weeks (5-26), 1 pt developed a fistula | The use of biological mesh as reconstruction of the pelvic floor after APR is possible and seems to be associated with few complications. | 4   |
| [70]     | Case control | 1,219 patients with RC, 846 AR, 373 APR   | Abdominoperineal resection (APR)                       | Anterior resection (AR) | CRM involvement, quality of the resection plane, survival, perforation | APR vs. AR<br>Survival 38.5% vs 57.6%, p = .008<br>Positive margins 30.4% vs. 10.7%, p=.002<br>Perforations 13.7% vs. 2.5%, p=.001   | The poor prognosis of the patients with an APR is ascribed to the resection plane of the operation leading to a high frequency            | 3b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention | Kontrolle                 | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|--------------|---------------------------|---|--|--|-----|
|          |              | Median FU:<br>60 months   |              |                           |   | The plane of resection lies within the sphincteric muscle, the submucosa or lumen in >1/3 of the APR cases, and in the remainder lay on the sphincteric muscles  | of margin involvement by tumor and perforation with this current surgical technique  |     |
| [71]     | Case control | 1036 patients with RC, AR 629, APR 306, Hartmann's procedur 101 | AR           | APR/Hartman n's procedure | CMI   | average CMI: 12.5% (range 0–33.3% between hospitals); CMI for AR: 7.5% (n = 629) compared with a CMI of 16.7% for APR (n = 306) and a CMI of 31.7% for Hartmann's procedure (n = 101); P < 0.001; CMI for patients undergoing curative surgery was 7.1% (423 AR, CMI 3.8% (n = 16); 181 APR, CMI 13.3% (n = 24); 29 Hartmann's procedure, CMI 17.2%); multivariate analysis: CMI was significantly different between APR and AR (OR 3.3, 95%CI 2.0–5.4), but less so between Hartmann's procedure and AR (OR 2.2, 95%CI 1.1–4.2) | APR is associated with a significantly higher CMI than AR. Attention to surgical technique, with a wide perineal dissection and the use of pre-operative adjuvant therapy, may reduce CMI in patients undergoing APR." | 3b  |
| [72]     | Cohort study | 148 patients with RC and APR                                    | APR with TME | LAR                       | Overall survival<br>Local recurrence, morbidity, mortality, | Survival:<br>APR vs. LAR 80.7% versus 60.2%; p < 0.0003<br>Sexual function:  | Low rectal cancer requiring APR seems to be a disease with more locally advanced   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|--|-----------|--|--|---|-----|
|          |              |  |  |           | distant metastasis, sexual and urinary function                  | <p>APR vs. LAR</p> <p>Engagement in sex. Intercourse for male patients: 57% vs. 86%; <math>p &lt; 0.05</math></p> <p>Achieve orgasm: 85% vs. 88%</p> <p>APR:</p> <p>Operative mortality: 3/148 (2%); local recurrence within 5 years: 11/148 (11%);</p> <p>L+ (<math>p = 0.0241</math>) and perineural invasion (<math>p = 0.0020</math>) = independent risk factors for local recurrence; distant metastasis: 25/148 pts;</p> | disease and adverse pathologic features than are seen with mid-rectal cancers treatable by LAR. APR when performed in accordance with the principles of TME and ANP ensures the greatest likelihood of resecting all regional disease while preserving both sexual and urinary functions. |     |
| [73]     | Cohort study | 19 patients with rectal or anal cancer<br><br>mean FU: 26 months | EAPE with unilateral right-sided gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor |           | Physical performance, QOL<br><br>local recurrence, complications | Physical performance: The timed-stands test showed that 12/19 patients performed worse than the upper limit of reference values adjusted for age and gender; the Berg balance scale: mean score of 52.8, close to the maximum score (56) of the test; the ability to sit 10 minutes was reduced in 4 patients, and 8 patients used a cushion or ring; hip mobility was normal, but 6 patients                                  | The oncological outcome of the operation was acceptable, but functional drawbacks must be considered preoperatively in counseling the patient   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up               | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--------------------------------------|--|-----------|--|---|--|-----|
|          |              |                                      |  |           |  | <p>had reduced flexion strength on the right side compared with the left side.</p> <p>QOL: the mean calculated EQ-5D quality-of-life index was 0.71; mean pain score was 20 (scale from 0 to 100) while sitting, and only 9/19 patients were pain free.</p> <p>Local recurrence: 4/36 patients (11%); deep perineal wound infections: 5/19; perineal wound cavity and delayed healing: 5/19; urinary retention: 5/19; erectile dysfunction: 3/19.</p> |  |     |
| [74]     | Cohort study | 6 patients with RC + neoadjuvant RCT | EAPE + immediate reconstruction with an islanded IGAM transposition flap |           | Flap success<br>Oncological outcome, complications | No flap failures or partial flap losses<br>clear histological margins in all cases; no major wound complications, with only one superficial breakdown associated with high BMI and adhesive tape allergy, treated with dressings alone; no donor site morbidity; no post-operative hernias  | The IGAM flap is a reliable and useful technique for perineal reconstruction in patients following extensive APE in the setting of pre-operative chemotherapy. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle                                      | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|---|--|--|---|--|-----|
| [75]     | Cohort study | 51 patients with RC and APE, 21 primary closure , 30 myocutaneous flap closure<br><br>mean FU: 38 months | APE with myocutaneous flap reconstruction (VRAM/gracilis) | APE with primary closure of the perineal wound | Perineal wound complications/ flap failure   | No major complications following primary closure of the unirradiated perineum; major perineal wound complications requiring reoperation or debridement: 3 (14%) patients following primary closure, 5 (17%) patients with flap closure; (p = 0.65); after radiotherapy, closure with a flap reduced the length of stay from 20 to 15 days (p = 0.36).   | Primary closure is suitable for patients without RCT. The use of flap closure in irradiated patients is associated with fewer perineal complications and a shorter hospital stay | 4   |
| [76]     | Cohort study | 35 patients with RC + neoadjuvant RCT and APR (10 patients with flaps, 25 patients with direct closure)  | APR + Muscle flaps  | APR + primary closure                          | Postoperative recovery assessed by haemoglobin levels, time being bedridden, body temperature, ... , complications | - no significant differences were observed between the 2 groups with regard to: postoperative blood transfusions (p = 0.2294), patients' body temperature, WBC count, length of being bedridden (p = 0.2598), and length of hospitalization (p = 0.5743), initial hemoglobin levels, in the onset of mild and moderate complications between the 2 groups (p = 1.0000 and p = 0.6614, respectively)<br><br>- major complications between the 2 groups: flap group 0 vs. 10 in the nonflap group (1 perineal abscesses, 1 posterior vaginal wall collapse, 6 perineal infections with wound) | Following APR, pelvic reconstruction with gracilis muscle flaps determines faster postoperative recovery and improvement of quality of life in the short and long run            | 4   |



| Referenz | Studientyp         | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention  | Kontrolle                      | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------------|---|---|--------------------------------|---|---|---|-----|
|          |                    |   |   |                                |   | dehiscence, 2 bacterial sepsis) (p = 0.03339):<br>- significant differences in the late hemoglobin levels (from POD 10): higher in the flap group   |   |     |
| [77]     | Case-control study | 19 patients with anorectal cancer, 59 controls                  | APR + either RAM flap                                   | APR + primary perineal closure | perineal wound complications  | Perineal wound complications: 3 (15.8%) of the RAM flap patients and 26 (44.1%) of the control patients (p = .03)   | Perineal closure with a RAM flap significantly decreases the incidence of perineal wound complications in patients undergoing external beam pelvic radiation and APR for anorectal neoplasia. | 3b  |
| [78]     | Cohort study       | 25 patients with sacrectomy and reconstruction incl. 4 patients | Perineal reconstruction using different flaps following |                                | functional outcome determined by comparing preoperative and postoperative gait, motor | 21/25 patients (84.0%) were ambulatory preoperatively vs. 23/25 patients (92.0%); postoperative motor strength (5/5 scale) was abnormal in 1/8 patients with bilateral gluteal advancement flaps (12.5%), 3/10 patients with transpelvic rectus myocutaneous flaps (30.0%), and 1/3 | There are three reliable options for the reconstruction of large sacral wound defects: bilateral gluteal advancement flaps, transpelvic rectus  | 4   |

| Referenz | Studientyp         | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention     | Kontrolle             | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------------|---|------------------|-----------------------|---|--|---|-----|
|          |                    | with rectal carcinoma.  | total sacrectomy |                       | strength, and sensory function of the lower extremities | patients with combined gluteal and posterior thigh flaps (33.3%); sensation of light touch in the lower extremities was abnormal in 2/8 patients with bilateral gluteal advancement flaps (25.0%), 4/10 patients with transpelvic rectus myocutaneous flaps (40.0%), and all 3 patients with combined gluteal and posterior thigh flaps; all patients required rehabilitation therapy before discharge | myocutaneous flaps, and free flaps.   |     |
| [79]     | Case-control study | 111 patients with RC or anal cancer<br><br>mean FU: 3.8 years | APR + VRAM flap  | APR + primary closure | Perineal wound complications                            | Flap vs. primary closure: incidence of perineal abscess 9% vs. 37%, p = 0.002<br>major perineal wound dehiscence 9% vs. 30%, p = 0.014<br>drainage procedures required for perineal/pelvic fluid collections 3% vs. 25%, p = 0.003) tha  | VRAM flap reconstruction of irradiated APR defects reduces major perineal wound complications without increasing early abdominal wall morbidity | 3b  |

#### 12.1.4.5. Schlüsselfrage: Verfahrenswahl zur Exstirpation vs Kontinenterhalt nach neoadjuvanter Therapie abhängig von der ursprünglichen Einschätzung oder einer Reevaluation?

##### Suchstrategie

("Rectal Neoplasms"[60] AND "Neoadjuvant Therapy"[60]) AND ("Neoplasm Staging"[60] OR "restaging"[All Fields] OR "reevaluation"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "Surgical Procedures, Operative"[60]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("1"[PDAT] : "2011/02/28"[PDAT]))

##### Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                                  | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|--|-----------|---|---|--|-----|
| [80]     | Cohort study | 90 patients with locally advanced mid/low rectal cancer | pelvic CT, MRI, ERUS, proctoscopy )<br>before CRT and 6–8 weeks after completing CRT | Histology | performance of CT, MRI, and ERUS in restaging patients with rectal cancer after CRT and before surgery (potential impact of restaging on the subsequent operative approach) | accuracy ypT staging (% overstaging)<br>CT 37% (32%), MRI 34% (18%), ERUS 27% (17%)<br>Accuracy ypN staging<br>CT 62%, MRI 68%, EUS 65%.<br>Accuracy CRM-Involvement<br>CT 71%, MRI 85% | Current imaging techniques are inaccurate in restaging rectal cancer after CRT but are useful in predicting T <3 tumors, cases with negative nodes and tumor-free CRM. These findings may be of clinical relevance for planning less invasive surgery. | 3b  |
| [81]     | Cohort study | 122 patients with advanced                              | Preoperative CRT followed by:  | Histology | CMI, postoperative morbidity, local and   | CRM positive rate:<br>APR 22%, SPP 8% (p=0.037)<br>Postoperative morbidity:   | Our study shows that APR following preoperative CRT exhibited more adverse   | 3b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention                               | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|--|-----------|---|---|--|-----|
|          |              | lower rectal cancer + preoperative CRT: 50 APR, 72 SPP (53 LAR+CRA, 19 ultraLAR+CAA)<br><br>Median FU 47.7 months | either APR or SPP(LAR+CAA or ultraLAR+CAA) |           | systemic recurrence, cancer-specific survival after APR or SPP  | APR 28%, SPP 9% (p=0.032)<br>5-year local recurrence rate<br>APR 22%, SPP 11.5% (p=0.028)<br>5-year cancer-specific survival rate<br>APR 52.9%, SPP 71.1% (p=0.03)                | oncologic outcomes compared with SPP.  |     |
| [82]     | Cohort study | 92 patients with locally advanced rectal cancer cT4a  | Pre-treatment MRI + post-treatment MRI     | Histology | clinical ability of MRI taken before and after neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer to predict the necessity of extension TME (ETME) and the | R0-resection 79%, R1-resection 18%, R2-resection 3%<br>R0-resection after CRT 85%, after RT 64% (p<0.05)<br>Accuracy MRT-staging yT 40%, yN 51% (13% understaged, 36% overstaged) | Post treatment MRI is a poor predictor of final histology and should not be relied upon to guide the extent of surgical resection. | 3b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                 | Intervention                                      | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|---|-----------|--|---|--|-----|
|          |              |  |   |           |  | possibility to achieve a R0 resection   |  |     |
| [83]     | Cohort study | 49 patients with rectal cancer         | Pre- and post-treatment MRI                       | Histology | correlation between post-CRT MRI and pathological staging  | MRI-staging accuracy: 43% (43% overstaging, 14% understaging)<br>T-stage accuracy: 45% (33% overstaging, 22% understaging)<br>N-stage accuracy: 71%   | MRI staging following CRT is poor. Over-staging occurs three times more commonly than under-staging. Over-staging is due to poor PPV of nodal assessment.                      | 4   |
| [84]     | Cohort study | 46 patients with mid/low rectal cancer | TRUS, pelvic CT, MRI 4 weeks after completing CRT | Histology | Postchemoradiotherapy performance of TRUS, pelvic CT, MRI, and endoscopic biopsies for predicting the pathologic complete response | The sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy in predicting T status (T0 vs. T >1) were:<br>TRUS 77%, 33%, 74%, 36%, and 64%<br>CT 100%, 0%, 74%, not assessable, and 74%<br>MRI 100%, 0%, 77%, not assessable, and 77%.<br>N status (N-negative vs. N-positive)<br>TRUS 37%, 67%, 21%, 81%, and 61%<br>CT 78%, 58%, 32%, 91%, and 62% | Current rectal cancer staging modalities after chemoradiotherapy allow good prediction of node-negative cases, none of them is able to predict a pathologic complete response. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                          | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|--|-----------|---|---|--|-----|
|          |              |   |  |           |   | MRI 33%, 74%, 25%, 81%, and 65%   |  |     |
| [85]     | Cohort study | 58 patients with rectal cancer                  | DRE, endoscopic biopsies, ERUS, CT after completion of CRT | Histology | predictive value of the clinical response to neoadjuvant therapy on the basis of pathological results   | <p>Complete response pathologically and clinically 8.6%</p> <p>Partial response: clinical 48.3%, pathological 44.8</p> <p>Stable disease clinical 37.9%, pathological 34.5%</p> <p>Progressive disease clinical 5.2%, pathological 12.1%</p> <p>Clinical partial response and clinical stable disease PPVs 92.8% and 90.9%, Clinical progressive disease NPV 20%.</p> | PPVs and NPVs, in particular for partial response and stable disease, of clinical evaluation of the response to CRT were not high enough to consider clinical evaluation accurate enough to make treatment decisions | 4   |
| [86]     | Cohort study | 50 patients with middle and lower rectal cancer | MRI after CRT  | Histology | Correlation between pathologically verified tumor stages and clinical stages predicted by MRI after CRT | <p>accuracy in T stage 52%, overstaging 38%, understaging 10%.</p> <p>Accuracy N stage 68%, overstaging 24%, understaging 8%</p>  | Poor agreement between post-CRT MRI and pathologic staging was observed in both T (k = 0.017) and N (k = 0.031) stages. Most of the inaccuracy in both T and N stages was caused by overstaging.                     | 4   |

#### 12.1.4.6. **Schlüsselfrage: Was ist die Rolle der laparoskopischen Chirurgie in der Behandlung des Rektumkarzinoms?**

##### **Suchstrategie**

((("Rectal Neoplasms"[60] AND "Surgical Procedures, Operative"[60]) AND ("surgery "[Subheading] OR "Colorectal Surgery"[60])) AND "Laparoscopy"[60]) AND "Surgical Procedures, Minimally Invasive"[60]) OR (("Colorectal Neoplasms"[60] AND "Laparoscopy"[60]) AND ("Cost-Benefit Analysis"[60] OR "Postoperative Complications"[60])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2010/11/05"[PDAT]))

##### **Evidenztabelle**

Siehe 12.1.4.7

### 12.1.4.7. Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert der laparoskopischen Chirurgie in der Behandlung des Kolonkarzinoms? Suchstrategie

(laparoscopic OR laparoscopy OR minimal\* invasive OR robot\* OR key hole\* OR notes OR SILS OR hand assist\*) and (colonic OR colon OR colorectal OR colo-rectal OR intestin\* OR bowel) and (cancer OR carcinoma OR neoplasm\* OR malign\*); Limits German, English, human, clinical trial, randomized controlled trial, metaanalysis, controlled clinical trial, review, multicenter study

#### Evidenztabelle

Die identifizierten Metaanalysen beider Suchen zur Laparoskopie enthalten überwiegend Angaben zum kolorektalen Karzinom, ohne Unterscheidung zwischen Kolon und Rektum. Dies war zum Teil auch bei den Primärstudien der Fall. Aus diesem Grund ist die Literatur in einer gemeinsamen Evidenztabelle dargestellt.

| Referenz | Studientyp        | Teilnehmer / Follow-up                        | Intervention  | Kontrolle      | Zielgrößen                                    | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-------------------|---|---|----------------|---|---|--|-----|
| [87]     | Meta-Analysis     | 3 Studies (2147 patients with colon cancer)   | Laparoscopic resection  | Open resection | recurrence rates                              | Lap vs. open surgery:<br>Recurrence rate 19.3% vs. 20.0%,<br>p=0.71<br>overall mortality 24.9% vs. 26.4%  | laparoscopic surgery was as efficacious and safe as open surgery for colon cancer.   | 1a  |
| [88]     | Systematic review | 48 studies (4224 patients with rectal cancer) | Laparoscopic or laparoscopic-assisted Total Mesorectal Excision | Open TME       | 3-year and 5-year disease-free survival rates | As only one RCT described primary outcome, 3-year and 5-year disease-free survival rates, no meta-analyses could be performed: Only one RCT described the long-term outcome of sigmoid cancer and upper rectal cancer and found a 5 years disease-free survival rate of 75.3 % in the laparoscopic group and 78.3 % in the open group (p=0.45). 17 studies reported on long-term survival data of LTME: Three papers showed a range of 67 -88% of overall survival rate of 5 years. Two level 2b studies reported a 5-year disease-free | Based on evidence mainly from non-randomized studies, LTME appears to have clinically measurable short-term advantages in patients with primary resectable rectal cancer. The long-term impact on oncological endpoints awaits the findings from | 1a  |



| Referenz | Studientyp        | Teilnehmer / Follow-up             | Intervention                      | Kontrolle      | Zielgrößen                                | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------|---|--|--|-----|
|          |                   |                                    |                                   |                |   | survival rate ranging 63-75 %. The only level 2b study containing data for APR and LAR separately, found a 2-year disease-free survival rate of 62.4 and 54.8 % respectively.  | large on-going randomized trials   |     |
| [89]     | Meta-Analysis     | 10 RCTs (3830 patients with CRC)   | Laparoscopic resection            | Open resection | CRC-related survival and recurrence rates | Laparoscopic vs. open resection:<br>CRC-related deaths: RR 0.80 (0.62-1.04)<br>Recurrences: RR 0.90 (0.73-1.10)  | Laparoscopic surgery for CRC appears to be an oncologically sound option for treatment of CRC and may offer distinct advantages over traditional approaches  | 1a  |
| [90]     | Systematic review | 12 trials (3346 patients with CRC) | laparoscopically-assisted surgery | open surgery   | Evaluation of long-term outcome           | Rates of recurrence at the site of the primary tumor:<br>colon cancer: 4 RCT, 938 pts, 5.2% vs 5.6%; OR (fixed) 0.84 (95% CI 0.47 to 1.52)(p=0.57)<br>rectal cancer: 4 RCT, 714 pts, 7.2% vs 7.7%; OR (fixed) 0.81 (95% CI 0.45 to 1.43) (p = 0.46). No differences in the occurrence of port-site/wound recurrences were observed (P=0.16). Similar<br><br>Cancer-related mortality after laparoscopic surgery compared to open surgery:<br>colon cancer: 5 RCT, 1575 pts, 14.6% vs 16.4%; OR (fixed) 0.80 (95% CI 0.61 to 1.06) (p=0.15) | Laparoscopic resection of colon carcinoma is associated with a long term outcome no different from, that of open colectomy. Laparoscopic surgery for cancer of the upper rectum is feasible, but more randomised trials need to be conducted to assess long term outcome | 1a  |

| Referenz | Studientyp    | Teilnehmer / Follow-up                  | Intervention                            | Kontrolle                           | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|---------------|---|---|-------------------------------------|--|--|--|-----|
|          |               |   |   |                                     |  | rectal cancer: 3 RCT, 578 pts, 9.2% vs 10.0%;<br>OR (fixed) 0.66 (95% CI 0.37 to 1.19)<br>(p=0.16).  |  |     |
| [91]     | Meta-Analysis | 10 RCTs (2474 patients with CRC)        | Laparoscopic resection                  | Open resection                      | Recurrence rates (overall, local, distant metastases, port- or wound-site) | Laparoscopic vs. open resection:<br>Local recurrence (OR 0.80, 95% CI 0.50-1.29, P = 0.36)<br>Distant metastases (OR 0.90, 95% CI 0.62-1.29, P = 0.56)<br>Port or wound-site recurrence (OR 1.04, 95% CI 0.18-6.03, P=0.97)                                | Recurrence rates for patients with CRC treated by laparoscopic surgery do not differ from those for open surgery.  | 1a  |
| [92]     | Meta-Analysis | 3 RCTs (189 patients with CRC)          | HALS                                    | Conventional laparoscopic resection | duration of surgery, conversion rate                                       | There was a trend towards decreased operative time -21.99 mins [95% CI: -46.39, 2.41] with hand-assisted surgery compared to conventional laparoscopic surgery<br>Conversion: odds ratio 0.32 [95% CI: 0.11, 0.90].<br>Complication rates were comparable. | Despite the limited number of trials performed, meta-analysis demonstrated a statistically significant decrease in conversion rates among the hand assisted group. | 1a  |
| [93]     | Meta-Analysis | Systematic review with 12 RCTs with CRC | LS or laparoscopically assisted surgery | Open surgery                        | To compare safety and efficacy of LS vs. OS                                | Time required to complete LS was significantly longer (0.5-1.0 h more).<br>Compared with OS, LS reduced blood loss and pain, and resulted in a faster return of  | LS takes longer than OS but offers several short-term benefits. However, complication rates are similar for both procedures  | 1a  |

| Referenz | Studientyp    | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention           | Kontrolle      | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|---------------|--|------------------------|----------------|---|---|--|-----|
| [94]     | Meta-Analysis | 25 RCTs with CRC   | Laparoscopic resection | Open resection | Possible benefits of LAP in the short-term postoperative period     | <p>bowel function and earlier resumption of normal diet. Hospital stay was up to 2 days shorter after</p> <p>LS. No significant differences between the techniques were noted in the incidence of complications or postoperative mortality. No significant differences were found between the two procedures in terms of overall mortality, cancer-related mortality or disease recurrence.</p>                     | and no differences were found in long-term outcomes  | 1a  |
| [94]     | Meta-Analysis | 25 RCTs with CRC   | Laparoscopic resection | Open resection | Possible benefits of LAP in the short-term postoperative period     | <p>Methodological quality of most trials was only moderate. Operative time was longer in LAP, but intraoperative blood loss was less. Intensity of postoperative pain and duration of postoperative ileus was shorter after LAP. Total morbidity and (local) morbidity was decreased in the LAP group. Postoperative hospital stay was less in LAP patients. General morbidity and mortality was not different.</p> | Under traditional perioperative treatment, laparoscopic colonic resections show clinically relevant advantages in selected patients.   | 1a  |
| [95]     | RCT           | 268 patients with planned left colonic resection (134 lap, 134 open) | Laparoscopic resection | Open resection | cost-benefit analysis, QoL, long term morbidity and 5 year survival | <p>Open vs LAP:<br/>           Long-term morbidity rate: 11.9% vs. 7.5% (p = 0.413).<br/>           5-year survival rate: 66% vs. 72% (p = 0.321).<br/>           QoL was significantly improved in the laparoscopic group 6 months after surgery, but no difference was found subsequently.<br/>           Cost-benefit analysis: additional cost of 351 \$</p>  | Laparoscopic left colonic resection resulted in an earlier recovery after surgery. As cost-benefit analysis and long-term follow-up showed similar results, the laparoscopic | 1b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention           | Kontrolle      | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|------------|---|------------------------|----------------|---|---|--|-----|
|          |            | median FU: 73 months  |                        |                |   | per patient randomly allocated to the laparoscopic group.   | approach should be preferred to open surgery.  |     |
| [96]     | RCT        | 1076 patients with colon cancer (534 lap, 542 open)<br><br>Median FU: 53 months | Laparoscopic resection | Open resection | disease free survival at 3 years  | Combined 3-year disease-free survival for all stages 74.2% (95% CI 70.4–78.0) in the laparoscopic group and 76.2% (72.6–79.8) in the open surgery group (p=0.70 by log-rank test); the difference in disease-free survival after 3 years was 2.0% (95% CI -3.2 to 7.2). The hazard ratio (HR) for disease-free survival (open vs laparoscopic surgery) was 0.92 (95% CI 0.74–1.15). | The results justify implementation of laparoscopic surgery for colon cancer into daily practice                | 1b  |
| [97]     | RCT        | 852 patients with colon cancer (435 lap, 328 open)<br><br>Median FU: 7 years    | Laparoscopic resection | Open resection | Recurrence rates<br><br>Secondary overall survival and DFS                  | Lap vs. open surgery<br><br>Recurrence rate 19.4 vs. 21.8% (p=0.25)<br><br>OS 76.4 vs. 74.6% (p=0.93)<br><br>DFS 69.2 vs. 68.4% (p=0.94)  | Laparoscopic colectomy for curable colon cancer is not inferior to open surgery.                               | 1b  |
| [98]     | RCT        | 794 patients (526 laparoscopic, 268 open), 413 colon cancer, 381 rectal cancer  | Laparoscopic resection | Open resection | overall survival, disease-free survival<br><br>local and distant recurrence | Open vs. laparoscopic surgery<br><br>Overall survival<br><br>Overall 58.1% vs. 57.9%, p=0.848<br><br>Colon cancer 62.7 vs. 55.7%, p=0.253<br><br>Rectal cancer 52.9 vs. 60.3%, p=0.132  | The 5-year analyses confirm the oncological safety of laparoscopic surgery for both colonic and rectal cancer. | 1b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention           | Kontrolle      | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|--|------------------------|----------------|---|---|---|-----|
|          |            | median FU:<br>56.3 months  |                        |                |   | <p>DFS</p> <p>Overall 58.6 vs. 55.3%, p=0.483</p> <p>Colon cancer 64.0 vs. 57.6%, p=0.399</p> <p>Rectal cancer 52.1 vs. 53.2%, p=0.953</p> <p>Local recurrence rate</p> <p>Overall 8.7 vs. 10.8% p=0.594</p> <p>Rectal cancer with anterior resection<br/>7.6 vs. 9.4%, p=0.740</p> <p>Distant recurrence rate</p> <p>20.6 vs. 21.0%, p=0.820</p> |   |     |
| [99]     | RCT        | 340 patients with mid or low rectal cancer who had undergone preoperative neoadjuvant CRTX (170 lap, 170 open) | Laparoscopic resection | open resection | <p>Involvement of the circumferential resection margin</p> <p>Macroscopic quality of the total mesorectal excision specimen</p> | <p>Lap vs. open group</p> <p>Estimated blood loss 200ml vs 217.5 ml; p=0.006)</p> <p>surgery time 244.9 min vs 197.0 min; p&lt;0.0001).</p> <p>No difference for:</p> <p>Involvement of the circumferential resection margin, macroscopic quality of the total mesorectal excision specimen, number of harvested</p>                              | Laparoscopic surgery after preoperative chemoradiotherapy for mid or low rectal cancer is safe and has short-term benefits compared with open surgery; the quality of oncological resection was equivalent. | 1b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention           | Kontrolle      | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|--|------------------------|----------------|--|---|---|-----|
|          |            |  |                        |                | Number of harvested lymph nodes<br>Recovery of bowel function<br>Preoperative morbidity<br>Postoperative pain<br>Quality of life | lymph nodes, and preoperative morbidity.<br><br>lap group showed earlier recovery of bowel function than in the open surgery group (median time to pass first flatus 38.5 h vs 60.0 h; $p < 0.0001$ ). The total amount of morphine used was less in the lap group than in the open surgery group (median 107.2 mg vs 156.9 mg; $p < 0.0001$ ). |   |     |
| [100]    | RCT        | 219 patients with colon cancer (111 lap, 108 open)<br><br>Median FU: 95 months | Laparoscopic resection | Open resection | Cancer-related survival<br><br>Secondary OS, recurrence rate   | Lap vs. open resection<br><br>Cancer related mortality 16 vs. 27% ( $p = 0.07$ , NS)<br><br>Overall mortality 36% vs. 49% ( $p = 0.06$ , NS)<br><br>Recurrence rate 18 vs. 28% ( $p = 0.07$ )   | laparoscopy-assisted colectomy (LAC) is more effective than open colectomy in the treatment of colon cancer | 1b  |
| [101]    | RCT        | 269 patients with stage II/III left sides colon cancer (135 lap, 134 open)     | Laparoscopic resection | Open resection | Oncological outcome  | Lap vs. open surgery<br><br>cumulative recurrence rate<br><br>Stage II 13.2% versus 17.2%<br><br>Stage III 20.9% vs. 25.7%  | The estimated cumulative recurrence rate for the surgery of (...) leftsided colon cancers is the same       | 1b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle         | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|------------|--|--|-------------------|---|---|--|-----|
|          |            | Median FU:<br>40 months  |  |                   |   | Number of dissected lymph nodes<br>15.6 vs. 16.0, p=0.489   | between laparoscopic<br>and open methods   |     |
| [102]*   | RCT        | 186 patients<br>with rectal<br>cancer<br><br>median FU:<br>16.3 months         | Hand-<br>assisted<br>laparoscopic<br>surgery<br>(HALS) | Open<br>resection | procedure<br>time, blood<br>loss, post-<br>operative pain,<br>time to oral<br>intake, return<br>of bowel<br>function,<br>length of<br>hospital stay,<br>morbidity and<br>functional<br>recovery | Open vs. HALS<br><br>Procedure time 140 vs. 161 min (p<0.001)<br><br>Duration of patient-controlled post-surgical analgesia 3 vs. 2 days (p<0.001)<br><br>Blood loss 380 vs. 310 ml (p<0.001)<br><br>Time to first passing flatus 4 vs. 3 days (p<0.001)<br><br>Postoperative hospital stay 15 vs 12 days (p<0.001) | HALS was safe and<br>effective and may<br>offer several potential<br>advantages to<br>patients in their post-<br>operative recovery  | 1b  |
| [103]    | RCT        | 204 patients<br>with low and<br>mid rectal<br>cancer (101<br>lap, 103<br>open) | Laparoscopic<br>surgery                                | Open surgery      | hospital stay<br><br>Complication<br>rates<br><br>number of<br>isolated lymph<br>nodes<br><br>CMI<br>involvement  | Lap vs. open surgery:<br><br>Blood loss 128 vs. 234 ml (<0.001)<br><br>Operating time 194 vs. 173 min (p=0.020)<br><br>Time to oral diet 2.8 vs. 3.6 days (p=1.98)<br><br>Hospital stay 8.2 vs. 9.9 days (0.106)<br><br>Complications 33.7 vs. 33%  | Laparoscopic surgery<br>for rectal cancer has<br>a similar complication<br>rate to open surgery,<br>with less blood loss,<br>rapid intestinal<br>recovery, shorter<br>hospital stay, and no<br>compromise of<br>oncological outcomes | 1b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention         | Kontrolle    | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|------------|--|----------------------|--------------|--|---|--|-----|
|          |            | median FU: over 30 months  |                      |              | Secondary endpoints: local recurrence and survival | Isolated lymph nodes 13.63 vs 11.57 (p = 0.026)<br>CRM involvement 4.0 vs. 2.9 (p=0.422)<br>Local recurrence 4.8 vs. 5.3%<br>DSF 84.8 vs. 81.0%<br>OS 72.1 vs. 75.3%                                |  |     |
| [104]    | RCT        | 472 patients with colon or upper rectum (250 lap, 222 open)<br><br>Median FU: 40 months (LS), 58 months (OS) | Laparoscopic surgery | Open surgery | overall, general and surgical morbidity; mortality | Laparoscopic vs. open surgery morbidity 25.2 versus 23.9 % (p=ns)<br>mortality 1.2 versus 0.9 % (p=ns)<br>Postoperative hospital stay median (range) 10 (1-123) versus 12 (4-109) days; P = 0.032). | Laparoscopic resection of colorectal cancer is associated with increased operating time but does not decrease morbidity even in a moderate-risk population | 1b  |
| [105]*   | RCT        | 99 patients with low rectal cancer (51 lap, 48 open)   | Laparoscopic surgery | Open surgery | Postoperative recovery                             | Lap. vs. open surgery<br>Operative time 214 vs. 164 min (p<0.001)<br>Postoperative analgesic requirements 6.0 vs. 11.4 injections (p=0.007)   | Laparoscopic-assisted APR improves postoperative recovery and seemingly does not jeopardize survival   | 1b  |



| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention         | Kontrolle    | Zielgrößen          | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|---|----------------------|--------------|---------------------|--|---|-----|
|          |            | median FU:<br>90 months   |                      |              |                     | Pain score on postop. Day 1 4.5 vs. 4.9 (p=0.41)<br>Time first passing flatus 3.1 vs. 4.6 days (p<0.001)<br>Time to first bowel motion 4.3 vs. 6.3 days (p<0.001)<br>Direct cost 9588 vs. 7517 USD<br>OS 75.2 vs. 76.5%<br>DFS 78.1 vs. 73.6%  | when compared with open surgery for low rectal cancer.  |     |
| [106]    | RCT        | 153 patients with upper rectal cancer (76 lap, 77 open)<br><br>median FU: 112.5 months (LS), 108.8 (OS) | Laparoscopic surgery | Open surgery | Long-term morbidity | Lap vs. open surgery<br>Long-term morbidity 10.8 vs. 25.7%<br>Total number of patients requiring operation for long term morbidity 8.1 vs. 9.5%<br>Local recurrence after 10 y. 7.1 vs 4.9% (P=0.677)<br>Distant recurrence rate after 10 y. 12.3 vs. 18.1% (P=0.366)<br>DFS at 10 y. 82.9 vs. 80.4% (p=0.698)<br>OS at 10 y. 63.9 vs. 55.1% (P=0.303) | Laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer is associated with fewer long-term complications and similar ten-year oncologic outcomes when compared with open surgery | 1b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention     | Kontrolle | Zielgrößen                      | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|---|------------------|-----------|---------------------------------|---|---|-----|
| [107]    | RCT        | 74 patients with middle and low rectal cancer (34 lap. 39 open) | laparoscopic TME | open TME  | number of lymph nodes retrieved | total number of retrieved lymph nodes: lap vs. open 19.2 (5-45) vs. 19.2 (8-41) ( $p = 0.2$ ) | Laparoscopic resection of the rectum can achieve similar lymph node clearance to the open approach. | 1b  |

### 12.1.4.8. Schlüsselfrage: Sollen simultane Lebermetastasen synchron oder metachron reseziert werden?

#### Suchstrategie

synchronous[All Fields] AND metachronous[All Fields] AND ("liver"[MeSH Terms] OR "liver"[All Fields]) AND ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastases"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields])

#### Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp        | Teilnahme / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-------------------|--|--|-----------|--|--|--|-----|
| [108]    | Systematic Review | 21 studies of patients with CRC and synchronous or metachronous liver metastases<br>16 studies of patients with CRC and synchronous liver metastases | Resection of liver metastases<br>Simultaneous vs. delayed resection of hepatic metastases with primary tumor |           | differences between the outcomes and management of metachronous and synchronous hepatic metastases | Most studies reported that synchronous lesions were associated with poorer survival rates (8% to 16% reduction over 5 years). Sixteen articles comparing combined vs staged resections for synchronous tumour showed comparable morbidity and mortality. | Combined resection of primary tumour and synchronous metastases is a viable option. However, the decision to offer such an operation is still not clear and depends on careful patient selection and institutional experience. | 3a  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnahme / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle            | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|--|----------------------|---|---|---|-----|
| [109]    | Cohort study | 108 patients with CRC and resection of hepatic metastases (67 synchronous (SH), 41 metachronous (MH))<br><br>mean FU 31 months | Synchronous or metachronous resection of synchronous hepatic metastases with primary CRC |                      | Prognostic Factors in cases of synchronous liver metastases from CRC. | OS 1-, 3-, and 5- years<br>Whole group: 85.5%, 51.4%, 41.6%<br>Synchronous group 49.5%, 39%, 26.7%<br>Metachronous group 58.1%, 49.1%, 39.2%<br><br>Multivariate prognostic factor for SH: tumor-free margin ( $\geq 5$ mm vs. $< 5$ mm): RR 5.033, $p=0.0002$<br><br>Sex, T-stage, LN0 vs. LN+ and Number of lesions (solitary vs. multiple) no significant prognostic factors.<br><br>OS 1-, 3-, and 5- years of SH<br>who had both primary tumor and metastases resected simultaneously: 81.8%, 37.8% and 37.8%<br><br>who had metachronous resection of hepatic metastases: 71.4%, 57.1% and 57.1% ( $p=ns$ ) | Patients with synchronous liver metastases from colorectal cancer should undergo radical resection of the primary lesion and simultaneous hepatectomy with an adequate tumor-free margin as a standard surgical course. | 4   |
| [110]    | Cohort study | 74 patients with CRC and   | Simultaneous resection with  | delayed resection of | Disease-free and long-term survival rates,                            | Disease-free survival rate and overall survival rates of all patients were 38.7 and 67.8% at 3 years, 33.7 and 57.6%  | Delayed resection of synchronous liver metastases   | 3b  |

| Referenz | Studientyp      | Teilnahme / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle                                      | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|-----------------|---|---|--|--|---|---|-----|
|          |                 | synchronou<br>s hepatic<br>metastases<br><br>Median FU:<br>31 months  | colorectal<br>surgery                                       | liver<br>metastases                            | time to hepatic<br>recurrence,<br>hepatic disease<br>free survival<br>rates  | at 5 years, and 33.7 and 55.2% at 10<br>years, respectively<br><br>In the delayed and simultaneous<br>groups, the median time to hepatic<br>recurrence after resection was 16.0<br>and 11.5 months, respectively.<br><br>Hepatic disease free survival rates of<br>the delayed, and simultaneous groups<br>at 5 years, 59.5 vs 43.2% (p=0.0049)                 | may be useful to<br>reduce the risk of<br>rapid recurrence in<br>the remnant liver.   |     |
| [111]    | Cohort<br>study | 137<br>patients<br>with CRC<br>and<br>synchronou<br>s hepatic<br>metastases<br>(116<br>simultaneou<br>s, 21<br>delayed) | Simultaneo<br>us resection<br>with<br>colorectal<br>surgery | delayed<br>resection of<br>liver<br>metastases | Hepatic<br>recurrence<br>within 12/ 24<br>months,<br>hepatic<br>disease-free<br>survival,<br>hepatic<br>recurrence | Hepatic recurrence within 12 months<br>and 24 months: 48% and 61 % of<br>patients with simultaneous resection.<br><br>Hepatic disease-free survival was<br>higher for the delayed vs the<br>simultaneous group (p=0.0028)<br><br>Multivariate analysis of predictive<br>factors for hepatic recurrence:<br>synchronous vs. delayed 4.74 (1.72-<br>13.1) p=0.003 | Delayed hepatic<br>resection may be a<br>useful approach<br>that allows the<br>detection of occult<br>metastases in<br>synchronous CRLM<br>and may reduce<br>rapid remnant liver<br>recurrence after<br>hepatic resection<br>for synchronous<br>CRLM. | 3b  |
| [112]    | Cohort<br>study | 42 patients<br>with CRC<br>and  | simultaneou<br>s or delayed<br>resection of                 |  | Early<br>postoperative<br>morbidity and  | Early postoperative morbidity and<br>mortality rates: 7.14% and 0%,<br>respectively. Median survival: 56  | Surgical resection if<br>one of the most<br>important   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnahme / Follow-up   | Intervention                          | Kontrolle | Zielgrößen                       | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|---------------------------------------|-----------|----------------------------------|---|---|-----|
|          |              | resection of hepatic metastases ( Synchronou s n=9, metachrono us n=33)<br><br>Median FU: 40±12.87 months | hepatic metastases with primary tumor |           | mortality rates, survival rates  | months, 3-year survival rate: 71.30%. Recurrences after liver resection 11/42 patients (26%). Multivariate analysis of risk of death: liver metastases size: > 4cm HR: 5.89, p=0.001, >4 metastases HR: 2.18, p=.082.   | treatments associated with long-term cure in patients with liver metastases from CRC.   |     |
| [113]    | Cohort study | 3957 patients ≥ 65 years with CRC and liver resections (32% simultaneous, 68% metachronous)               | Resection of liver metastases         |           | survival after hepatic resection | Crude 30-day and 90-day mortality rates: 4% and 8.2%. 5-year survival rate 25.5%. Associated with worse 90-day mortality: advancing age (hazards ratio [HR], 1.83; 95% CI, 1.32-2.53 for age >80 years vs ages 65-69 years), comorbid disease (HR, 1.40; 95% CI, 1.06-1.85 for Charlson >5 vs Charlson 0), and synchronous colon/hepatic resection (HR, 2.46; 95% CI, 1.89-3.20 for synchronous vs metachronous resection). | Simultaneous approach is not generally recommended. Especially not for patients of advanced age, with co-morbidities and need for extended resection. | 3b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnahme / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|--|-----------|--|---|---|-----|
|          |              |  |  |           |  | Long-term mortality was associated with age (HR, 1.36; 95% CI, 1.18-1.56), comorbid disease (HR, 1.51; 95% CI, 1.36-1.69), and synchronous colon/hepatic resection (HR, 1.37; 95% CI, 1.24-1.51 for synchronous vs metachronous resection). |   |     |
| [114]    | Cohort study | 35 patients with non-obstructing CRC and advanced synchronous liver metastases | Chemotherapy - liver resection - resection of primary - completion of chemotherapy courses |           | Feasibility and safety of the reversed approach.<br>Long-term survival | overall actuarial survival rates were 91, 82, 54, 41 and 30% at 1, 2, 3, 4 and 5 years from start of the treatment. The median survival was 44 months   | High-impact chemotherapy followed by resection of liver metastases before removal of the primary tumor is a feasible and safe approach with an appealing rationale. | 4   |

**12.1.4.9. Schlüsselfrage: Wie ist das Vorgehen bei ausgedehnter Fernmetastasierung und asymptomatischem Primärtumor?****Suchstrategie**

- #1 colorectal
- #2 colonic
- #3 sigmoid
- #4 rectal
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 neoplasms
- #7 tumor
- #8 carcinoma
- #9 #6 or #7 or #8
- #10 #5 and #9
- #11 metastases
- #12 metastatic\* (Title/Abstract)
- #13 #11 or #12
- #14 primary
- #15 primaries
- #16 primary\* (Title/Abstract)
- #17 #14 or #15 or #16



#18 #9 and #17

#19 no surgery

#20 leave

#21 #19 or #20

#22 #18 and #21

#23 #10 and #13

#24 #22 and #23

#25 #24 Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, English, German, published in the last 10 years

Zusätzliche Einschlusskriterien: keine primäre Operation des Primärtumors, keine Obstruktion, Chemotherapie

Zusätzliche Ausschlusskriterien: symptomatische Patienten, Operation des Primärtumors, keine Chemotherapie

### Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp    | Teilnehmer / Follow-up                                     | Intervention | Kontrolle                  | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|---------------|--|--------------|----------------------------|---|--|---|-----|
| [115]    | Meta-Analysis | 8 retrospective non-randomised studies (1062 patients, 725 | Chemotherapy | Resection of primary tumor | survival after diagnosis of stage IV colorectal cancer; response to chemotherapy resulting in | Median Survival: 14 - 23 months (RG), 6 - 22 months (CG); estimated standardized difference 0.55, 95% CI, 0.29, 0.82; p<0.001. | Asymptomatic or minimally symptomatic patients with stage IV colorectal cancer are likely to benefit from surgical resection of their primary tumor | 3a  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                                       | Intervention                              | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|---|-----------|--|---|--|-----|
|          |              | resection group (RG), 337 chemotherapy group (CG))           |   |           | shrinkage of metastatic disease amendable to curative surgery; postoperative morbidity and mortality; complications from the intact primary or recurrent disease | <p>Curative resection rate after CT 1.2 – 22%, Curative resection in RG 1.8 – 18.8% p=.0662</p> <p>Postoperative morbidity after surgery: 23% (95% CI, 18.5%, 28.1%) of patients.</p> <p>complication from the primary tumor: CG was 7.3 times more likely to have a complication (95% CI, 1.7, 34.4; p = 0.008).</p> |  |     |
| [116]    | Cohort study | 37 patients with stage IV CRC and asymptomatic primary tumor | Chemotherapy, urgent surgery if required. |           | Identify the percentage of patients requiring urgent operative interventions for symptoms related to the primary tumour  | 8% patients subsequently developed acute obstruction and thus needed urgent surgery whilst being treated  | It is acceptable to treat such patients in an expectant manner. It is not possible to predict those patients, likely to require surgical intervention. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle               | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|--|-------------------------|---|---|---|-----|
| [117]    | Cohort study | 233 patients with stage IV CRC and asymptomatic primary tumor           | Chemotherapy, urgent surgery, stenting, radiotherapy if required |                         | incidence of primary tumor-related complications, which required operative or nonoperative intervention | 217 (93%) never required surgical palliation of their primary tumor. 7% required emergent surgery for primary tumor obstruction or perforation, 4% required nonoperative intervention (ie, stent or radiotherapy), and 89% never required any direct symptomatic management for their intact primary tumor. | The finding supports (...) nonoperative initial management of the asymptomatic primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer. | 4   |
| [118]    | Cohort study | 24 patients with stage IV CRC and minimally symptomatic primary tumours | Chemotherapy with 5-FU, surgery, stenting                        |                         | Rate of primary tumour-specific complications, survival   | 3 (12%) patients developed progressive incomplete colonic obstruction. One patient (4%) underwent sigmoid colectomy, two patients (8%) underwent stenting without surgery.<br><br>For the whole cohort median survival was 10.3 (6-18) months   | Administration of systemic chemotherapy and symptom-directed intervention for the primary tumour is a safe and effective approach.                    | 4   |
| [119]    | Cohort study | 227 patients (144 resection group (RG), 83 chemotherapy                 | primary tumor resection plus chemotherapy                        | first-line chemotherapy | incidence of major intestinal complications in asymptomatic   | Incidence of major intestinal complications: 20.2% RG, 20.5% CG<br><br>incidences of intestinal obstruction, peritonitis, fistula, and intestinal hemorrhage :<br><br>CG: 14.6%, 0%, 0.7%, and 4.8%   | In asymptomatic patients with unresectable stage IV CRC, first-line chemotherapy may be considered safe, with no increased risk of                    | 4   |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer /<br>Follow-up | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen            | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|---|---|-----|
|          |            | py group<br>(CG)          |              |           | patients,<br>survival | RG: 15.2%, 1.2%, 0%, and 3.5%<br>OS: RG 22.0 mo, CG 14.0 mo<br>(p=0.076). | major intestinal<br>complications<br>compared with primary<br>tumor resection plus<br>chemotherapy. |     |

#### 12.1.4.10. Schlüsselfrage: Behandlung der Peritonealkarzinose → HIPEC und Peritonektomie: Indikation und Technik Suchstrategie

("Rectal Neoplasms"[60] OR "Colorectal Neoplasms"[60]) AND "Peritoneal Neoplasms"[60]) AND ("Chemotherapy, Adjuvant"[60] OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[All Fields] OR "HIPEC"[All Fields] OR "cytoreductive surgery"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("1"[PDAT] : "2011/02/16"[PDAT]))

#### Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp        | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention              | Kontrolle                                 | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-------------------|--|---------------------------|---|--|--|--|-----|
| [120]    | Systematic review | 25 studies (1 RCT and 24 observational case series)              | CRS + PIC                 |   | Prognostic factors for survival; patient selection criteria (preoperative assessment etc.) | contrast-enhanced CT, MRI, PET, and laparoscopy can be utilized in the preoperative evaluation process to identify potential surgical candidates; patients with good performance status, low volume of peritoneal disease (assessed by PCI or other scores), and absence of extra-abdominal metastases are more likely to benefit from CRS + PIC | Quantitative assessment of the extent of disease is now possible and should be performed at the time of primary cancer operation. Careful selection of patients to identify surgical candidates with favorable prognostic indicators is important. | 2a  |
| [121]    | Meta-Analysis     | 47 studies: 2 RCTs, 2 controlled observational studies, 3 multi- | CRS + PIC (HIPEC or EPIC) | palliative approach (surgery and systemic | overall survival, defined as time from the surgical procedure to                           | 2 controlled studies:<br>All cause of death within 3 years<br>CRS + HIPEC vs. control Survival (95%CI) 0.47 (0.32-0.69) (p<0.00001))   | The meta-analysis showed that combined therapy involving CRS and PIC had a statistically significant   | 2a  |

| Referenz | Studientyp        | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention                | Kontrolle     | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-------------------|---|-----------------------------|---------------|--|--|--|-----|
|          |                   | institutional studies, and 40 case-series                           |                             | chemotherapy) | the last follow-up or death  | CRS + EPEC vs. control survival (95%CI)<br>0.76 (0.43-1.34) (p=0.35)   | survival benefit over control groups.  |     |
| [120]    | Systematic review | 25 studies (1 RCT and 24 observational case series)                 | CRS + PIC                   |               | Prognostic factors for survival; patient selection criteria (preoperative assessment etc.) | contrast-enhanced CT, MRI, PET, and laparoscopy can be utilized in the preoperative evaluation process to identify potential surgical candidates; patients with good performance status, low volume of peritoneal disease (assessed by PCI or other scores), and absence of extra-abdominal metastases are more likely to benefit from CRS + PIC | Quantitative assessment of the extent of disease is now possible and should be performed at the time of primary cancer operation. Careful selection of patients to identify surgical candidates with favorable prognostic indicators is important. | 2a  |
| [122]    | Systematic review | 14 studies (1 complete and 1 incomplete RCT, 1 comparative study, 1 | CRS + PIC (many variations) |               | survival   | Median survival varied from 13 to 29 months, and 5-year survival rates ranged from 11% to 19%. Patients who received complete cytoreduction benefited most, with median survival varying from 28 to  | The current literature suggests that CRS + PIC for patients with CRPC is associated with an improved survival when viewed against the prognosis  | 2a  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention          | Kontrolle      | Zielgrößen | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|-----------------------|----------------|------------|---|--|-----|
|          |              | multi-institutional registry study, and 10 case-series studies)  |                       |                |            | 60 months and 5-year survival ranging from 22% to 49%.  | associated with treatment by systemic chemotherapy.  |     |
| [123]    | Cohort study | 368 patients with colon (341) or rectal (27) cancer and peritoneal carcinomatosis<br><br>mean FU: 60.3 for colon cancer pts., 59.4 for rectal cancer pts | Surgery + HIPEC/EPIC  |                | survival   | 5-year overall survival rates: colon (29.7%), rectum (37.9%)<br><br>Multivariate survival analysis of prognostic factors:<br>RR 95% CI<br>Peritoneal index 1.049 (1.027-1.072) (p < 0.0001),<br>Adjuvant chemotherapy 0.599 (0.434-0.828) (p=0.002)<br>N+ 1.568 (1.13-2.28 (p = 0.001)<br>Origin Colon 1.00, Rectum 1.147 (0.592-2.224) | CRS+HIPEC yields satisfying and similar survival results in the treatment of PC from colon and rectum. [...] When feasible, this combined approach should become the gold standard treatment of PC | 3b  |
| [124]    | RCT          | 35 patients with CRC and   | CRS + EPIC + adjuvant | CRS + adjuvant | survival   | Overall survival rates at 2 years: 60% in both groups.  | Complete surgical excision of CRPC (when feasible)   | 2b  |

| Referenz | Studientyp         | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention                       | Kontrolle                                    | Zielgrößen                        | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------------|---|------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---|-----|
|          |                    | peritoneal carcinomatosis (16 in the EPIC group, 19 in the Standard group)  | chemotherapy                       | chemotherapy                                 |                                   |  | associated with chemotherapy, whatever the administration route, resulted in a 60% 2-year survival rate   |     |
| [125]    | Case-control study | 48 patients with CRC and PC each group<br><br>median f/u: 95.7 months in the standard group vs 63 months in the HIPEC group | neoadjuvant chemo, CRS and HIPEC   | standard chemotherapy +/- palliative surgery | Long-term survival                | 2-year and 5-year overall survival rates: 81% and 51% for the HIPEC group, respectively, 65% and 13% for the standard group, respectively.<br><br>Median survival: 23.9 months in the standard group versus 62.7 months in the HIPEC group (p < .05) | Patients with isolated, resectable PC have a median survival of 24 months with modern chemotherapies, but only CRS + HIPEC is able to prolong median survival to 63 months, with a 5-year survival rate of 51%. | 3b  |
| [126]    | Cohort study       | 523 patients with CRC and PC  | CRS + HIPEC (443 pts) or EPIC (84) |  | Survival, Morbidity and mortality | overall 1-year, 3-year, and 5-year survival (95%CI): 81% (77-85%), 41% (36-47%), and 27% (21-33%).   | This combined treatment approach against PC achieved low postoperative  | 4   |



| Referenz | Studientyp         | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention                     | Kontrolle              | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------------|---|----------------------------------|------------------------|--|---|---|-----|
|          |                    | Median FU<br>45 months  | pts) or both<br>(9 pts)          |                        |  | <p>Disease-free survival (95%CI): 47% (43-52%), 15% (11-19%), and 10% (6-14%), respectively Median survival: 30.1 months.</p> <p>Multivariate analysis, Hazard ratio (95%CI):</p> <p>PCI 1.052 (1.029-1.076)</p> <p>Completeness of surgery 1.398 (0.970-2.014)</p> <p>N+ 1.534 (1.058-2.224)</p> <p>adjuvant chemotherapy 0.578 (0.407-0.820)</p> <p>Morbidity: 31% (11% underwent reoperation); mortality: 3.3%</p> | morbidity and mortality, and it provided good long-term survival in patients with PCI <20.  |     |
| [127]    | Case-control study | 115 patients with CRC and peritoneal carcinomatosis (CRS+HIPEC group: 67; | systemic chemotherapy, CRS+HIPEC | systemic chemotherapy, | survival measured from the diagnosis of peritoneal carcinomatosis to the date of last follow-up or death | <p>Median survival CRS+HIPEC vs. CTX (34.7 months vs 16.8 months; P&lt;.001); Multivariate Cox proportional hazard regression model for survival HR (95%CI):</p> <p>CS-HIPEC vs. CTX 0.421 (0.195-0.907) p = 0.273</p> <p>rectum vs. colon 2.237 (0.971-5.154) p=0.588</p>  | Cytoreductive surgery combined with HIPEC may be associated with survival benefit in selected patients with peritoneal carcinomatosis from CRC. | 3b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention                    | Kontrolle | Zielgrößen | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|---------------------------------|-----------|------------|--|--|-----|
|          |              | control group: 38)  |                                 |           |            | <p>Liver lesion 2.133 (1.049-4.341) p = 0.0366</p> <p>Biological agents 0.776 (0.392-1.536) p=0.4672</p> <p>Oxaliplatin 0.945 (0.496-1.798) p= .8624</p> <p>Age 1.008 (0.981-1035) p= 0.5825</p> <p>Carcinomatosis at initial presentation 0.607 (0.314-1.174) p=0.1379</p>  |  |     |
| [128]    | Cohort study | 1290 patients with peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin incl. CRC 523 | HIPEC after CRS or EPIC or both |           | Survival   | <p>Overall 3-year and 5-year survival rates: 41%, and 26%, respectively; median survival 30 months; prognostic factors of survival – Multivariate analysis of survival RR (95%CI)</p> <p>PCI (per point increase) 1.043 (1.027-1.058) p&lt; 0.0001)</p> <p>Completeness of surgery 1.460 (1.192-1.787) p = 0.0003</p> <p>Pos. lymph nodes 1.366 (1.060-1.761) p=0.0160</p> | A therapeutic approach that combined cytoreductive surgery with PIC was able to achieve long-term survival in a selected group of patients who had PC of nonovarian origin and had acceptable morbidity and mortality. | 3b  |

| Referenz | Studientyp         | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention                  | Kontrolle    | Zielgrößen | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------------|--|-------------------------------|--------------|------------|---|--|-----|
| [129]    | Cohort study       | 506 patients with CRC and peritoneal carcinomatosis<br><br>median follow-up 53 months          | CRS + PIC (HIPEC and/or EPIC) |              | Survival   | Morbidity rate: 22.9%, Mortality rate: 4%<br>Overall median survival: 19.2 months.<br>Median survival in patients with complete CRS vs. patients in whom complete CRS was not possible 32.4 months vs. 8.4 months (P < .001).<br>Multivariate survival analysis Cox, p: complete cytoreduction 0.71, <0.0001<br>treatment with second procedure -1.10, <0.001<br>carcinomatosis extent 0.51, <0.001<br>LN involvement 0.23, 0.002<br>adjuvant CTX -0.26, 0.04<br>Treatment with IPCH -0.33, 0.07<br>treatment with EPIC -0.22, 0.17 | The therapeutic approach combining CRS with PIC achieved long-term survival in a selected group of patients with CRPC with acceptable morbidity and mortality. The complete cytoreductive surgery was the most important prognostic indicator. | 3b  |
| [130]    | Case-control study | 36 patients with CRC and peritoneal metastases (18 in intervention group, 18 in control group) | CRS + EPIC                    | Chemotherapy | Survival   | Median survival: EPIC vs. CTX 32 months (95%CI 22.2–62.6 months) vs. 14 months (95% CI 5.6–24.9 months) (p=0.01)<br><br>2 and 5 years survival: 60 and 28% vs. 10 and 5%<br><br>Survival of patients who were considered macroscopically tumour free after CRS 34.5 months, 95% CI 28.7–75.7) vs. those who did not undergo macroscopically radical surgery 10 months, 95% CI -15.7 to 70.0, (p=0.02)   | a survival benefit can be achieved with CRS followed by repeated courses of EPIC. A complete remission of the disease is possible for an extended period of time.  | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention  | Kontrolle  | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|---|--|---|---|--|-----|
| [131]    | Cohort study | 121 patients  | CRS + HIPEC   |  | Survival  | 5 year overall survival and resection status: 36% for R0, 14% for R1, 5% for R2a, 0% for R2 b or c; independent prognostic factors of survival: resection status (the most important factor), bowel obstruction, malignant ascites  | Outcomes for patients with CRPC optimally treated with CRS and HIPEC resulted in up to a quarter of patients achieving long-term survival                                | 4   |
| [132]    | RCT          | 105 patients with CRC and peritoneal carcinomatosis (51 standard group, 54 experimental group)<br><br>Median FU 21.6 months | CRS + HIPEC + systemic chemotherapy (same regimens as for the standard group) | 5-FU + leucovorin weekly for 26 weeks or irinotecan if they had already been treated with 5-FU; palliative surgery if needed | survival, measured as time from randomization to death from any cause | Risk of dying CRS + HIPEC vs. control HR, 0.55; 95% CI, 0.32 to 0.95; log-rank (p = .032). Median survival HIPEC vs. control 22.4 months vs. 12.6 months (p = .032). Significant prognostic factors: number of involved abdominal regions (median survival patients with 0-5 regions involved vs. 6-7 regions > 29 vs. 5.4 months; p <.0001]); success of the surgical procedure: | CRS + HIPEC improves survival in patients with CRPC. However, patients with involvement of >6 abdominal regions, or grossly incomplete CRS, had still a grave prognosis. | 2b  |
| [133]    | RCT          | 105 patients with CRC   | CRS + HIPEC + SC (same regimens as  | 5-FU + leucovorin weekly for 26  | survival, measured as time from                                       | Median progression-free survival: 7.7 months in the control arm, 12.6 months in the HIPEC arm (P =  | With 90% of all events having taken place up to this time, this  | 2b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle  | Zielgrößen                            | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|--|--|---------------------------------------|---|--|-----|
|          |              | and peritoneal carcinomatosis (51 standard group, 54 experimental group)<br><br>Median FU 8 years | for the standard group)  | weeks or irinotecan if they had already been treated with 5-FU; palliative surgery if needed | randomization to death from any cause | 0.020); median disease-specific survival: 12.6 months in the control arm, 22.2 months in the HIPEC arm (p = 0.028); 5-year survival: 45% if R1 resection was achieved.  | randomized trial shows that CRS + HIPEC does significantly add survival time to patients affected by CRPC. For a selected group, there is a possibility of long-term survival. |     |
| [134]    | Cohort study | 102 patients  | laparotomy for CRS + HIPEC, followed by adjuvant systemic chemotherapy |  | factors associated with survival      | Factors associated with short survival:<br><br>Location of the primary tumour in rectum (HR 3.14 (95% CI 1.11 to 8.91); p = 0.069), poor differentiation (HR 1.73 (95% CI 1.04 to 2.88); p = 0.031) and signet cell histological type (HR 2.24 (95% CI 1.21 to 4.16); p = 0.008)<br><br>Important factors predicting survival were the number of affected regions (HR 1.38 (95% CI 1.20 to 1.59); p<0.001), the simplified peritoneal cancer score (HR 1.19 (95% CI 1.12 to 1.26); p<0.001) and | The survival of patients with CRPC is dominated by the extent of disease and the amount of residual tumour after cytoreduction.  | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen                        | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|------------------------|--|-----------|-----------------------------------|---|--|-----|
|          |              |                        |  |           |                                   | completeness of cytoreduction (HR 8.54 (95% 4.01 to 18.18); p<0.001)  |  |     |
| [135]    | Cohort study | 102 patients           | laparotomy for CRS + HIPEC, followed by adjuvant systemic chemotherapy |           | Toxicity (NCI CTC classification) | Grade 3, 4, or 5 toxicity: 66 patients (65%); 8 patients died of treatment-related causes (8%); surgical complications: 36 patients (35%); fistulae: 18 patients (18%)<br><br>Higher risk of a complicated recovery in PC: recurrent CRC (P=0.009), > 5 regions affected (P=0.044), with an incomplete initial cytoreduction (p=0.035); Patients with blood loss exceeding 6 L (P=0.028) and those with > 3 anastomoses also had an increased postoperative complication rate (P=0.018) | Toxicity of CRS + HIPEC was 65% (Grade 3-5 NCI CTC), with a surgical complication rate of 35%. Patients with six or seven regions involved and those in whom complete cytoreduction cannot be reached are probably better off without this treatment | 4   |

#### 12.1.4.11. **Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert von Endosonographie, CT und MRT beim prätherapeutischen lokalen Staging des Rektumkarzinoms?**

**Suchstrategie** (Weiterführende Suche der Meta-Analyse von Bipat S., et al. Radiology.2004 Sep;232(3):773-83)

("administration, rectal"[MeSH Terms] OR ("administration"[All Fields] AND "rectal"[All Fields]) OR "rectal administration"[All Fields] OR "rectal"[All Fields]) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields])) AND (("endosonography"[MeSH Terms] OR "endosonography"[All Fields]) OR (endosonic[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields])) OR ("contraindications"[Subheading] OR "contraindications"[All Fields] OR "ct"[All Fields]) OR ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR ("computed"[All Fields] AND "tomography"[All Fields]) OR "computed tomography"[All Fields]) OR ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields] OR "magnetic resonance imaging"[All Fields]) AND (((("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields])) AND MeshTerms[All Fields] OR ((("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields]) OR accuracy[All Fields])) AND staging[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("2003/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

Zusätzliche Einschlusskriterien: 20 Patienten, Referenzstandard operatives Präparat, keine neoadjuvante Radiochemotherapie (Kurzzeitbestrahlung erlaubt), Daten, die Berechnung einer 2 x 2 Tabelle erlaubten oder Angabe Sensitivität/Spezifität, Sensitivität T-Stadium u./o. N-Stadium u./o. zirkumferentieller Rand

## Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp    | Teilnehmer / Follow-up             | Intervention           | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|---------------|------------------------------------|------------------------|-----------|--|--|--|-----|
| [136]    | Meta-Analysis | 90 articles with patients with RC  | EUS, CT and MR imaging | histology | Sensitivity and specificity of muscularis propria invasion, perirectal tissue invasion, adjacent organ invasion and lymph node involvement | For muscularis propria invasion, US and MR imaging had similar sensitivities; specificity of US (86% [95% CI: 80, 90]) was significantly higher than that of MR imaging (69% [95% CI: 52, 82]) ( $p = .02$ ). For perirectal tissue invasion, sensitivity of US (90% [95% CI: 88, 92]) was significantly higher than that of CT (79% [95% CI: 74, 84]) ( $p < .001$ ) and MR imaging (82% [95% CI: 74, 87]) ( $p = .003$ ); specificities were comparable. For adjacent organ invasion and lymph node involvement, estimates for US, CT, and MR imaging were comparable. Summary ROC curve for US of perirectal tissue invasion showed better diagnostic accuracy than that of CT and MR imaging. Summary ROC curves for lymph node involvement showed no differences in accuracy. | For local invasion, endoluminal US was most accurate and can be helpful in screening patients for available therapeutic strategies.  | 3a  |
| [137]    | Meta-Analysis | 91 articles (7 CRM, 84 lymph node) | EUS, CT and MRI        | histology | Sensitivity, Accuracy, OR of predicting the circumferential resection  | CRM: The summary ROC curve shows that for MRI a sensitivity of about 80% for the prediction of CRM is associated with a false positive rate of about 20%.  | MRI is the only modality that predicts the CRM with good accuracy, making it a good tool to identify high and low risk patients. The results show that EUS is slightly but not | 3a  |



| Referenz | Studientyp    | Teilnehmer / Follow-up             | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|---------------|------------------------------------|--------------|-----------|---|---|---|-----|
|          |               |                                    |              |           | margin (CRM) and N-status.  | Lymph node involvement: The diagnostic odds ratio of EUS is 8.83. For CT and MRI the diagnostic odds ratios are 5.86 and 6.53, respectively.  | significantly better than MRI or CT for identification of nodal disease.  |     |
| [138]    | Meta-Analysis | 35 studies (2732 patients with RC) | EUS          | histology | Sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio for N-staging | <p>N+ of EUS:</p> <p>Pooled sensitivity 73.2% (95% CI 70.6–75.6). EUS Pooled specificity 75.8% (95% CI 73.5–78.0).</p> <p>Positive likelihood ratio 2.84 (95% CI 2.16–3.72),</p> <p>Negative likelihood ratio 0.42 (95% CI 0.33–0.52).</p> <p>Diagnostic odds ratio of having nodal metastasis in positive compared with negative EUS studies, was 7.9 (95% CI 5.3–11.7).</p> | EUS is an important and accurate diagnostic tool for evaluating nodal metastasis of rectal cancers. This meta-analysis shows that the sensitivity and specificity of EUS is moderate. | 3a  |
| [139]    | Meta-Analysis | 42 studies (5039 patients with RC) | EUS          | histology | Sensitivity, specificity for T1-T4  | <p>Pooled sensitivity and specificity:</p> <p>T1 87.8% (95% CI 85.3–90.0%) and 98.3% (95% CI 97.8–98.7%), respectively</p> <p>T2 80.5% (95% CI 77.9–82.9%) and 95.6% (95% CI 94.9–96.3%), respectively.</p> <p>T3 96.4% (95% CI 95.4–97.2%) and 90.6% (95% CI 89.5–91.7%), respectively.</p>  | EUS should be the investigation of choice to T stage rectal cancers.  | 3a  |

| Referenz | Studientyp    | Teilnehmer / Follow-up    | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|---------------|---------------------------|--------------|-----------|---|--|--|-----|
|          |               |                           |              |           |   | T4 95.4% (95% CI 92.4–97.5%) and 98.3% (95% CI 97.8–98.7%).  |  |     |
| [140]    | Meta-Analysis | 10 studies with RC        | MRI          | histology | Sensitivity, specificity for Circumferential margin involvement (CMI) | The overall sensitivity and specificity for MRI detecting CMI preoperatively: 94% and 85%, respectively, with an overall weighted AUC of 0.92 (DOR 57.21, 95% CI 18.21–179.77), without significant heterogeneity between the studies (Q-value 14.66, P = 0.06).             | MRI can accurately predict CMI preoperatively for rectal cancer in single units and this is reproducible across different centres. | 3a  |
| [141]    | Cohort study  | 37 patients               | MDCT         | histology | Sens., Spec., PPV, NPV, Accuracy                                      | Sens., Spec., PPV, NPV, Accuracy:<br><T2: 83%, 88, 77%, 91%, 86 respectively<br>T3: 87%, 86%, 91%, 80%, 86 respectively<br>T4: 100%, 100%, 100%, 100%, 100% respectively<br>N+: 100%, 68%, 75%, 100%, 84% respectively<br>MRF status: 86%, 97%, 86%, 97%, 94,5% respectively | MDCT with multiplanar reconstruction is an accurate technique in the preoperative local staging of rectal tumor.                   | 4   |
| [142]    | Cohort study  | 53 patients with lower RC | 1,5T MRI     | spiral CT | Accuracy by prediction of the lateral pelvic lymph                    | Accuracy in T staging:<br>MRI 68% (36/53);<br>Accuracy in regional N staging:  | With MRI the lateral pelvic lymph node involvement can be predicted with high accuracy.  |     |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up | Intervention          | Kontrolle                      | Zielgrößen                       | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---|-----|
|          |              |                        |                       |                                | node involvement                 | MRI 64% (34/53) and CT 51% (27/53) (p=.05)<br>Accuracy in detecting lateral pelvic lymph node involvement:<br>MRI 83%, CT 77%; (p<0.05).  |   |     |
| [143]    | Cohort study | 74 patients with RC    | Radial TRUS (R-TRUS), | Frontal TRUS (F-TRUS)          | Sens., spec., PPV, NPV           | R-TRUS Sens., Spez., PPV, NPV<br>T1 100%, 90%, 67%, 100%,<br>T2 75%, 70%, 56%, 89%<br>T3 53%, 94%, 90%, 68%<br>N 25%, 93%, 33%, 91%<br><br>F-TRUS Sens., Spez., PPV, NPV<br>T1 100%, 96%, 70%, 100%<br>T2 82%, 97%, 87%, 98%<br>T3 85%, 96%, 89%, 89%<br>N 86%, 92%, 67%, 97% | Compared with radial transrectal ultrasound, frontal transrectal ultrasound has a better accuracy for T staging of rectal cancer. | 4   |
| [144]    | Cohort study | 49 patients with RC    | EUS                   | body coil MRI (BC-MRI), phased | Accuracy, Sens., Spec., PPV, NPV | T staging:<br>Accuracy, Sens., Spec., PPV, NPV:<br>EUS: 0,70, 0,80, 0,67, 0,85, 0,64<br>BC-MRI: 0,43, 0,55, 0,63, 0,79, 0,36  | Although none of the results differed significantly, phased-array coil MRI seems to be the best single method for the             | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up | Intervention | Kontrolle          | Zielgrößen                         | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|------------------------|--------------|--------------------|------------------------------------|---|---|-----|
|          |              |                        |              | array MRI (PA-MRI) |                                    | PA-MRI: 0,71, 0,75, 0,67, 0,79, 0,57<br><br>N Staging:<br>Accuracy, Sens., Spec., PPV, NPV:<br>EUS: 0,63, 0,47, 0,80, 0,67, 0,64<br>BC-MRI: 0,64, 0,62, 0,80, 0,73, 0,71<br>PA-MRI: 0,76, 0,63, 0,80, 0,75, 0,77  | preoperative staging of rectal cancer.  |     |
| [145]    | Cohort study | 24 patients with RC    | EUS          | 3T MRI             | Sens., Spec., Diagnostic Accuracy, | Sens., Spec., Acc.:<br>Muscularis Propria Invasion :<br>MRI: 100%, 66,7%, 0,971<br>EUS: 100%, 61,1%, 0,978<br>Perirectal Tissue Invasion:<br>MRI: 91,1%, 92,6%, 0,938<br>EUS: 100%, 81,5%, 0,996<br>P Accuracy: 0,028<br>Lymph Node Involment<br>MRI: 63,6%, 92,3%, 0,778<br>EUS: 57,6%, 82,1%, 0,721 | In our preliminary study, despite use of a newly developed 3-T system, MRI was less accurate than endorectal sonography in the detection of perirectal tissue invasion. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen                       | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---------------------------------------|--------------|-----------|----------------------------------|---|--|-----|
| [146]    | Cohort study | 231 patients with local rectal tumour | ERUS         | histology | Sens., Spec., PPV, NPV           | <p>Sens., spec., PPV, NPV<br/>TVA 89%, 86%</p> <p>T1 73%, 96%, 55%, 96%</p> <p>T2 54%, 97%, 54%, 97%</p> <p>In 21 tumors, ERUS was not conclusive, mainly in tumors being recurrent or after recent endoscopic manipulation (P&lt;0.001). With ERUS the rate of preoperative missed carcinomas could be reduced from 21% to 3% (P&lt;0.01).</p> | ERUS is technically feasible in almost all presumed rectal adenomas, referred for local excision. Proper ERUS interpretation is possible in 78 percent of all presumed rectal adenomas. ERUS is very reliable in diagnosing tubulovillous adenomas, and therapeutic decision-making regarding local excision vs. radical surgery based on ERUS is valid. | 4   |
| [147]    | Cohort study | 34 patients with RC                   | MRI          | EUS       | Sens., Spec., Accuracy, PPV, NPV | <p>MRI</p> <p>Sens., Spec., Accuracy, PPV, NPV</p> <p>T-Stadium 79%, 93%, 90%</p> <p>T1/2 96%, 60%, 85% 85%, 63%</p> <p>N+ 62%, 81%, 74%</p> <p>EUS</p> <p>T-Stadium 71%, 90%, 85%</p> <p>T1/2 87%, 50%, 76%, 81%, 86%</p> <p>N+ 53%, 84%, 76%</p>  | Phased-array MRI is slightly superior in determining the depth of transmural tumor invasion (T stage) and has same value in detecting lymph node metastases (N stage) as compared to ERUS.   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen                       | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|------------------------|--------------|-----------|----------------------------------|---|---|-----|
| [148]    | Cohort study | 78 patients with RC    | EUS          | spiral CT | Sens., Spec., Accuracy, PPV, NPV | <p>Sens., Spec., PPV, NPV, Accuracy</p> <p>ERUS:</p> <p>T1 100%, 97%, 78%, 100%</p> <p>T2 84%, 94%, 87%, 93%</p> <p>T3 82%, 91%, 81%, 87%</p> <p>T4 85%, 95%, 79%, 97%</p> <p>N+ 54%, 71%, 58%, 68%, 64%</p> <p>T gesamt Accuracy 84%</p> <p>CT:</p> <p>T1/2 72%, 85%, 77%, 82%</p> <p>T3 67%, 74%, 65%, 76%</p> <p>T4 77%, 94%, 71%, 95%</p> <p>N+ 61%, 62%, 54%, 68%, 61%</p> <p>T gesamt Accuracy 71%</p> <p>P accuracy (EUS - CT; T staging) &lt;0,05</p> <p>P accuracy (EUS - CT; N staging) &gt; 0,05</p> | EUS is superior to SCT in judgment for tumor infiltrate depth, but neither method could provide satisfactory assessment of lymph node metastases for rectal cancer. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|------------------------|--------------|-----------|--|--|---|-----|
| [149]    | Cohort study | 83 patients with RC    | EUS          | histology | Accuracy   | Accuracy in T stage assessment:<br>76% (63/83); 14% overstaging, 10% understaging.<br><br>Accuracy N+ 63%.   | EUS examination of RC determines T stage with high accuracy.  | 3b  |
| [150]    | Cohort study | 31 patients with RC    | 3T MRI       | MDCT      | Sensitivity, Specificity, accuracy   | Sensitivity, specificity, and accuracy between MRI and MDCT for<br><br>< T2: 93% and 79%, 88% and 76%, and 91% and 77%, respectively p=0.01<br><br>T3: 92% and 73%, 93% and 83%, and 92% and 78%, respectively; p=0.001<br><br>Accuracy for MRI and CT in N staging: 88% and 77%, respectively (P > 0.05). | For local staging of rectal cancer, 3-T MRI is more accurate than MDCT for determining the depth of tumor invasion and the extent of lymph node metastasis. | 4   |
| [151]    | Cohort study | 35 patients with RC    | 3T MRI       | histology | Sensitivity, specificity and accuracy (T1-T3, invasion, nodal involvement) | T1: sens. 88%, spec. 100%, acc. 97%<br>T2: sens 86%, spec.89%, acc. 89%<br>T3: sens. 90%, spec. 96%, acc. 91%<br>N: sens. 80%, spe. 98%, acc. 95%  | Preoperative 3-T MRI using a phase array coil accurately indicates the depth of tumor invasion for rectal cancer with a low variability.                    | 4   |
| [152]    | Cohort study | 57 patients with RC    | 1,5T MRI     | histology | Sens., Spec., PPV, NPV, Accuracy   | Sens., Spec., PPV, NPV, Accuracy:<br>CRM 41%, 89%, 69%, 70%, 70% respectively<br><br>N 50%, 96%, 94%, 60%, 70% respectively  | MRI provides an accurate prediction of preoperative CRM. There exist differences in diagnostic accuracy according to each different                         | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up | Intervention                         | Kontrolle | Zielgrößen                       | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|------------------------|--------------------------------------|-----------|----------------------------------|--|---|-----|
|          |              |                        |                                      |           |                                  | Accuracy T 81%   | scan plane of MRI and tumor location within the rectum.   |     |
| [153]    | Cohort study | 66 patients with RC    | 1,5T MRI                             | histology | Sens., Spec., PPV, NPV, Accuracy | Sens., Spec., PPV, NPV, Accuracy :<br>T2: 76%, 85%, 58%, 94%, n.a. respectively<br>T3: 95%, 82%, 91%, 90%, n.a. respectively<br>N+: 69%, 93%, 97%, 47%, 74% respectively<br>T1/T2: 82%, 95%, 90%, 91%, 91% respectively<br>CRM: 94%, 57%, 90%, 73%, 86% respectively   | MRI provides accurate preoperative local staging with regard to T and N stages and CRM and EMI status.  | 4   |
| [154]    | Cohort study | 552 patients with RC   | clinical staging (CS), biopsies, EUS | histology | Accuracy                         | Preoperative histological diagnosis of the rectal carcinoma depended on tumor size (52% in cancers <3 cm, 25% in cancers >3 cm; p=0.001) and was correct in 56% of cases. Transanal US (uT0/1) had superior sensitivity (95% vs 78%) and a higher PPV (93% vs 85%) than clinical staging (CS I) in detecting adenoma or T1 rectal carcinoma, whereas specificity was similar in both (62% vs 58%). In patients in whom preoperative histological analysis revealed adenomas, transanal US was accurate (uT0/1) for the postoperatively assessed adenoma pT1 in 97%, whereas diagnosis (uT0/1) was correct in only 71% of cases | In patients with rectal tumors, preoperative staging with transanal US and biopsy is essential for the indication and allows selection of patients for transanal local excision | 4   |



| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen                                       | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|------------------------|--------------|-----------|--|--|--|-----|
|          |              |                        |              |           |  | in which preoperative histological analyses showed rectal carcinomas.  |  |     |
| [155]    | Cohort study | 134 patients with RC   | EUS          | histology | Accuracy and specificity in N staging            | Overall accuracy of EUS for N-staging: 70%, a 16% false positive rate and 14% false-negative rate.   | Early RC are more likely to have small LN metastases that are not easily identified by ERUS.   | 4   |
| [156]    | Cohort study | 61 patients with RC    | EUS          | CT        | Accuracy   | <p>Accuracy of EUS and CT in T staging: 75% and 48%; understaging in 10% and 41% and overstaging in 15% and 11%, respectively.</p> <p>Accuracy of EUS and CT in N staging: 75% and 57%, understaging in 8% and 30% and overstaging in 17% and 13%, respectively.</p> <p>In cases in which both methods resulted in identical T- (uT+ctT) or N-staging (uN+ctN), the accuracy increased to 82% and 80%, respectively.</p> | The staging of pretherapeutic, locoregional T- and N status by EUS is superior to that by CT (T-status: p=0.0164, N-status: p=0.0035). | 4   |
| [157]    | Cohort study | 129 patients with RC   | EUS          | histology | Accuracy in T staging, Accuracy, Sensitivity and | <p>Accuracy of overall T: 86,5%; T1 (86,7%), T2 (94,0%), T3 (86,2%), T4 (65,5%).</p> <p>Acc, sens. and spec. of N staging: 77,8%, 85,6%, 74,2%, respectively.</p>  | EUS is safe and effective for preoperative staging of rectal cancer and should be a routine examination before surgery.                | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up              | Intervention                | Kontrolle                   | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|--|--|-----|
|          |              |                                     |                             |                             | Specificity in N staging   |  |  |     |
| [158]    | Cohort study | 7096 patients with RC               | EUS                         | histology                   | Accuracy, influence of hospital volume upon accuracy   | T-stage accuracy: 64,7%, understaging in 18%, overstaging in 17,3%.<br>T-stage accuracy < 10 EUS/year: 63,2%; 11-30 EUS/year: 64,6%; >30 EUS/year: 73,1%   | Only in the hands of diagnosticians with a large case volume of rectal carcinoma patients can EUS lead to therapy-relevant decisions.  | 4   |
| [159]    | Cohort study | 51 patients with middle or lower RC | 1,5T MRI                    | histology                   | optimal criterion for preoperative diagnosis of lymph node metastasis by high resolution MRI | For 6 mm cut-off Sens. 77.8%, Spec. 78.3%, Accuracy 78.0%  | A 6-mm longitudinal diameter criterion is thought to be optimal in the MRI evaluation of mesorectal lymph node metastasis in patients with middle or lower rectal carcinoma.                     | 3b  |
| [160]    | Cohort study | 134 patients with RC                | 1,5 T MRI<br>GI-radiologist | TRUS<br>General radiologist | Effect of experience on accuracy (Reader 1 vs. Reader2)                                      | TRUS sensitivity in rectal tumour T-staging was 93% for R1 and 75% for R2 (p<0.01); specificity was 83% for R1 and 46% for R2 (p<0.05). The MRI sensitivity in rectal tumour T-staging was 96% for R1 and 77% for R2 (p<0.05); the specificity was 74% for R1 and 40% for R2 (p<0.05). | To obtain high-quality preoperative prediction of rectal cancer T-stage, it is suggested that preoperative TRUS and MRI staging should be supervised by an expert in the colorectal cancer team. | 3b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up          | Intervention          | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---------------------------------|-----------------------|-----------|--|--|--|-----|
|          |              |                                 |                       |           |  | There was no difference in the results of N-staging between R1 and R2 for either TRUS or MRI.  |  |     |
| [161]    | Cohort study | 126 patients with rectal tumors | EUS (3D)              | histology | Accuracy   | Overall kappa for accuracy of EUS 0.81 (95% CI 0.72- 0.89). No invasive carcinomas remained undetected. The depth of invasion was correctly determined in 87.2% of both pT1-slight and pT1-massive lesions. The accuracy of EUS in selecting appropriate management was 95.2% (kappa, 0.84; 95% CI 0.71- 0.96). Adequate surgery was performed in 87.5% of pT1 tumors. | 3D EUS is useful for assessing the depth of submucosal invasion in early rectal cancer and for selecting therapeutic options.                    | 4   |
| [162]    | Cohort study | 44 patients                     | EUS (colonoscopic US) | histology | predictability CUS in preoperative staging of rectal cancer during the learning curve, | Accuracy of T-stage 52%, overstaging 23%, understaging 25%.<br>N-staging PPV 61%, NPV 73%, sensitivity 61%, and specificity 73%.   | At least in the learning phase of CUS, it would be beneficial to compliment US staging of rectal tumors with other modalities such as MRI or CT. | 4   |

12.1.4.12. **Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert bildgebender Verfahren (CT, MRT, Endosonographie, PET, andere) beim Rektumkarzinom zum Restaging nach erfolgter Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie?**

**Suchstrategie** (Weiterführende Suche der Meta-Analyse von Bipat S., et al. Radiology.2004 Sep;232(3):773-83)

("administration, rectal"[MeSH Terms] OR ("administration"[All Fields] AND "rectal"[All Fields]) OR "rectal administration"[All Fields] OR "rectal"[All Fields]) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields])) AND (("endosonography"[MeSH Terms] OR "endosonography"[All Fields]) OR (endosonic[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields])) OR ("contraindications"[Subheading] OR "contraindications"[All Fields] OR "ct"[All Fields]) OR ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR ("computed"[All Fields] AND "tomography"[All Fields]) OR "computed tomography"[All Fields]) OR ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields] OR "magnetic resonance imaging"[All Fields]) AND (((("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields])) AND MeshTerms[All Fields] OR ((("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields]) OR accuracy[All Fields])) AND staging[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("2003/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

Zusätzliche Einschlusskriterien: 20 Patienten, Referenzstandard operatives Präparat, keine neoadjuvante Radiochemotherapie (Kurzzeitbestrahlung erlaubt), Daten, die Berechnung einer 2 x 2 Tabelle erlaubten oder Angabe Sensitivität/Spezifität, Sensitivität T-Stadium u./o. N-Stadium u./o. zirkumferentieller Rand

## Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                    | Intervention    | Kontrolle | Zielgrößen                 | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|-----------------|-----------|----------------------------|--|--|-----|
| [163]    | Cohort study | 51 patients with RC after neoadjuvant CRT | EUS             | Histology | Accuracy of EUS            | 42 pats (45%) with major pathological response;<br>sens, spec., NPV and PPV (T-stage): 77,8%, 37,5%, 60% and 58%<br>sens, spec., NPV and PPV (N-stage): 44%, 88%, 88% and 44%                | EUS has a limited ability to predict primary tumour response after preoperative CRT, but it is useful for accurately determining LN status.  | 4   |
| [86]     | Cohort study | 50 patients with RC and neoadjuvant CRT   | Pelvic MRT      | Histology | accuracy of MRI            | Overall predictive accuracy in T stage: 52%, (38% overstaging, 10% understaging)<br>Overall predictive accuracy in N stage 68% (24% overstaging, 8% understaging)                            | Poor agreement between post-combined chemoradiotherapy MRI and pathologic staging was observed in both T (k = 0.017) and N (k = 0.031) stages.   | 4   |
| [164]    | Cohort study | 30 patients with RC and neoadjuvant CRT   | MRI, FDG-PET/CT | Histology | Accuracy of MRI and PET/CT | MRI<br>Overall accuracy in T stage was 67% (k= 0.422, P = 0.003), (30% overstaging, 3% understaging)<br>Accuracy in N stage 75% (k = 0.410, P = 0.030), (14% overstaging, 11% understaging). | For restaging patients with rectal cancer after preoperative CCRT, MRI is a useful diagnostic modality to predict both the T and N categories. FDG-PET/CT is helpful in predicting a pathologic complete response and in | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                  | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen      | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|--------------|-----------|-----------------|---|---|-----|
|          |              |   |              |           |                 | <p>FDG-PET/CT</p> <p>The overall accuracy rates for the T and N categories 60% (<math>k = 0.372</math>, <math>P = 0.004</math>) and 71% (<math>k = 0.097</math>, <math>P = 0.549</math>), respectively.</p> <p>Prediction of complete response: MRI 0/4, PET/CT 3/4</p> <p>PET/CT identified distant metastases with an accuracy rate of 97%.</p> | finding metastasis after preoperative CCRT.   |     |
| [165]    | Cohort study | 67 patients with RC and neoadjuvant CRT | MRI          | Histology | Accuracy of MRI | <p>Accuracy for prediction of ypT0-2: 78%, 72% and 73% for expert abdominal radiologist, surgeon, and general radiologist, respectively.</p> <p>Overstaging in 14 pat, 18 pat. And 17 patients respectively</p>   | Downsizing to ypT0-2 tumors can be accurately predicted by combining morphologic tumor staging predictions with results from volumetric analyses. | 4   |
| [166]    | Cohort study | 79 patients with RC and CRT             | MRI          | Histology | Accuracy of MRI | <p>yT3/4: University/general setting<br/>Sens. 95/88%, spec. 46/41%, PPV 64/40%, NPV 90/76%</p> <p>N+: University/general setting</p>   | With a dedicated MRI ypT0 to 2N0 RC after CRT can be accurately identified with a reasonably low risk of understaging.                            | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up      | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen      | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------|-----------------|---|--|-----|
|          |              |                             |              |           |                 | Sens 67/64%, spec. 84/69%, PPV 63/45%, NPV 86/83%   |  |     |
| [167]    | Cohort study | 29 patients with RC and CRT | EUS          | Histology | Accuracy of EUS | EUS postradiotherapy:<br>Accuracy for T-stage : 72.4%, overstaging in 27.6%.<br>Accuracy for N-stage : 70.3% ; overstaging in 11%, understaging in 19.7%                          | Postradiation endorectal ultrasound is a valid tool, because the extent of fibrosis in the rectal wall is a direct indication of the depth of residual cancer. | 4   |
| [168]    | Cohort study | 35 patients with RC and CRT | MRI          | Histology | Accuracy of MRI | Overall predictive accuracy in T stage was 45% (19/35), (9/20 overstaging, 7/15 understaging)<br>Accuracy in N stage was 54% (19/35), (6 pats overstaging, 10 pats understaging). | MRI proved independent of the response status as not suitable to restage locally advanced rectal carcinoma after preoperative radiochemotherapy..              | 4   |
| [169]    | Cohort study | 32 patients with RC and RT  | EUS          | Histology | Accuracy of EUS | uT3/4: Accuracy: 77,4%, Sens: 76,5%, Spec: 78,6%, PPV.81%, NPV:73%  | EUS after radiotherapy makes morphologic evaluation of tumor regression possible, but its interpretation is less reliable.                                     | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                       | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|--------------|-----------|--|---|---|-----|
| [170]    | Cohort study | 83 patients with RC and RCT (60 ERUS, 80 CT) | ERUS, CT     | Histology | Accuracy of ERUS and of CT   | <p>Accuracy in T stage ERUS 38,3%,CT 70,4%.</p> <p>Accuracy in N stage ERUS 72.6%, CT 70.4%</p> <p>Complete remission was not predicted by neither modality.</p>  | ERUS and CT may allow good prediction of node-negative rectal cancers, although they are inaccurate modalities for predicting treatment response on the rectal wall.  | 4   |
| [171]    | Cohort study | 65 patients with RC and RCT                  | MRI          | Histology | Accuracy of MRI in regard to CRM, mesorectal fascia (MRF) invasion and tumor response to CRT | <p>The measured CRM was not significantly different from the reference standard (mean difference, -1.4 mm; 95% limits of agreement, -8.3-5.4 mm; interclass correlation coefficient, 0.82).</p> <p>The diagnostic accuracy (Az) for determining MRF invasion was 0.890 for reviewer 1 (95% confidence interval [CI], 0.788-0.954) and 0.829 for reviewer 2 (95% CI, 0.715-0.911). The Az for predicting complete or near-complete regression was 0.791 for reviewer 1 (95% CI, 0.672-0.882) and 0.735 for reviewer 2 (95% CI, 0.611-0.837).</p> | MRI provides accurate information regarding the CRM of locally advanced rectal cancer after neoadjuvant CRT; it also shows relatively high accuracy for predicting MRF invasion and moderate accuracy for assessing tumor response. | 4   |



| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up      | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------|--|--|--|-----|
| [172]    | Cohort study | 80 patients with RC and RCT | MRI          | Histology | Accuracy of MRI in regard to CRM and tumor stage         | <p>CRM:<br/>Accuracy 81%, sens 54%, spec 87% , PPV 44%, NPV 91%.</p> <p>T-staging:<br/>Accuracy 43%, (38% overstaging, 20% understaging)</p> <p>N-staging:<br/>Accuracy 78%, (4% overstaging, 19% understaging).</p> | Magnetic resonance imaging has good specificity and NPV for predicting an uninvolved CRM post downstaging CRT in locally advanced rectal cancer although sensitivity and PPV for an involved CRM were unsatisfactory.  | 4   |
| [173]    | Cohort study | 28 patients with RC and RCT | EUS          | Histology | Accuracy of EUS in regard to tumor stage and nodal stage | <p>Accuracy for T status and N status: 75%.</p> <p>No understaging for T- and N status.</p> <p>Overstaging. T stage (7/28); N stage (7/28)</p>   | Die EUS nach präoperativer Radio- (Chemo)therapie erlaubt eine exakte Einschätzung von Infiltrationstiefe und Lymphknotenbefall und gibt damit wichtige Hinweise für die Operationsplanung, um die Resektabilität und das Ausmaß der Resektion nicht zu unterschätzen. | 4   |
| [174]    | Cohort study | 36 patients                 | MRI          | Histology | Accuracy of MRI in regard                                | T-stage:<br>accuracy 47%   | MRI is commonly used in staging of pelvic malignancies because of its fine resolution,   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up      | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen                             | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|-----------------------------|---------------|-----------|--|---|---|-----|
|          |              | with RC and RCT             |               |           | to CRM and tumor stage                 | Overstaging 47%<br>understaging 6%<br><br>N-stage:<br>accuracy 64%<br>Overstaging 28%<br>understaging 8%  | but CRT may decrease its accuracy.  |     |
| [156]    | Cohort study | 41 patients with RC and RCT | ERUS, CT      | Histology | Accuracy of EUS and CT                 | T-stage<br>Accuracy of EUS and CT: 66% and 51%, respectively. Understaging EUS and CT 2% and 22%. Overstaging EUS and CT: 32% and 27%.<br>N-stage<br>Accuracy of EUS and CT: 68% and 76%, respectively. Understaging EUS and CT: 20% and 17%. Overstaging EUS and CT: 12% and 7%, respectively. | After RCT, the predictive efficacy of the EUS for the downsizing/-staging of rectal cancer must be evaluated on greater numbers of patients receiving standardized diagnostic procedures and therapy. | 4   |
| [84]     | Cohort study | 45 patients with mid        | TRUS, CT, MRI | Histology | sensitivity, specificity, PPV, NPV and | sens., spec., PPV, NPV, and accuracy in predicting T status (T0 vs. T >1):  | Current rectal cancer staging modalities after chemoradiotherapy allow good   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up             | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|------------------------------------|--------------|-----------|--|---|--|-----|
|          |              | to low RC and RCT                  |              |           | accuracy of TRUS, MRI and CT                                     | <p>TRUS: 77%, 33%, 74%, 36%, and 64%</p> <p>CT: 100%, 0%, 74%, not assessable, and 74%</p> <p>MRI: 100%, 0%, 77%, not assessable, and 77%</p> <p>sens., spec., PPV, NPV, and accuracy in predicting N status (N- vs. N+):</p> <p>TRUS: 37%, 67%, 21%, 81%, and 61%</p> <p>CT: 78%, 58%, 32%, 91%, and 62%</p> <p>MRI: 33%, 74%, 25%, 81%, and 65%</p> | prediction of node-negative cases, although none of them is able to predict the pathologic complete response on the rectal wall.   |     |
| [175]    | Cohort study | 39 patients with distal RC and RCT | EUS, MRI     | Histology | Accuracy of EUS and MRI in regard to tumor stage and nodal stage | <p>Accuracy in T staging EUS 46% (18/39), MRI 44% (17/39)</p> <p>Accuracy in N staging EUS 69% (27/39), MRI 62% (24/39)</p> <p>Accuracy of EUS and MRI: T0-T2 (44% vs. 33%; P&gt;0,05; N0 (87% vs. 52%; P=0,013)</p>  | EUS and MRI are accurate imaging techniques for staging rectal cancer. However, after neoadjuvant RT-CT, the role of both methods in the assessment of residual rectal tumors remains uncertain. | 4   |
| [176]    | Cohort study | 235 patients with RC               | EUS          | Histology | Accuracy of EUS in regard to tumor stage                         | Accuracy in T staging: 54%, in N staging 75%. Sens., spec., PPV and NPV   | EUS allows prediction of involved lymph nodes in 75% of the cases; however, 1 in 5   | 3 b |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                              | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE    |
|----------|--------------|---|---------------|-----------|---|---|--|--------|
|          |              | and neoadjuvant therapy                             |               |           | and nodal stage   | to predict nodal involvement were 39%, 91%, 67%, and 76%, respectively.<br>Overstaging: 88/235 (37%),<br>understaging 21/235 (9%)                                 | patients are missclassified as uN0 after neoadjuvant treatment.  |        |
| [80]     | Cohort study | 90 patients with RC and CRT (68 MRI, 79 CT, 83 EUS) | ERUS, CT, MRI | Histology | accuracy of ERUS, MRI and CT in predicting T stages, N stages and CRM | Accuracy<br>T staging: CT 37%, MRI 34%, ERUS 27%<br>N staging: CT 62%, MRI 68%, ERUS 65%<br>CRM: CT 71%, MRI 85%  | Current imaging techniques are inaccurate in restaging rectal cancer after CRT but are useful in predicting T<3 tumors, cases with negative nodes and tumor-free CRM.      | 3<br>b |
| [177]    | Cohort study | 44 patients with RC and CRT                         | EUS           | Histology | Accuracy of EUS in regard to tumor stage and nodal stage              | Accuracy:<br>T stage : 75% (33/44) with overstaging 18% (8/44), understaging 7% (3/44);<br>N stage: 68% (30/44). overstaging 20% (9/44), understaging 11% (5/44). | ERUS provides a good accuracy rate for staging rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. However, it is insufficient in detection of complete pathological response. | 4      |
| [178]    | Cohort study | 84 patients with RC and RCT                         | EUS           | Histology | Accuracy of EUS in regard to tumor stage and nodal stage              | accuracy for T stage: 29% in responders and 82% in nonresponders.<br>accuracy for N stage: 57%  | After RCT EUS does not provide a satisfactory accuracy for preoperative staging of rectal cancer.  | 4      |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up      | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------|--|---|---|-----|
|          |              |                             |              |           |  | accuracy for wall invasion 50%, underestimation 13%, overestimation 37%.  |   |     |
| [179]    | Cohort study | 30 patients with RC and RCT | EUS, MRI     | Histology | Accuracy of EUS and MRI in regard to tumor stage and nodal stage | accuracy for T stage: MRI 47%, EUS 53%;   | Both imaging modalities provide useful information for operation planning despite limited accuracy after CRT.   | 4   |
| [83]     | Cohort study | 49 patients with RC and RCT | MRI          | Histology | Accuracy of MRI in regard to tumor stage and nodal stage         | <p>Accuracy 43% (21/49) with over- and understaging in 43% (21/49) and 14% (7/49) respectively.</p> <p>T-stage accuracy 45% (22/49) with overstaging in 33% (16/49) and understaging in 22% (11/49).</p> <p>N-stage accuracy 71% (35/49), with 82% (9/11) sensitivity, 68% (26/38) specificity and of 43% (9/21) and NPV of 93% (26/28).</p> <p>Complete radiological response: 4% (2/49). Complete pathological response: 10% (5/49)</p> | MRI staging following chemoradiation is poor. Overstaging occurs three times more commonly than understaging. Overstaging is due to poor PPV of nodal assessment. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up      | Intervention | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------|--|--|--|-----|
| [180]    | Cohort study | 24 patients with RC and RCT | MRI          | Histology | Accuracy of MRI in regard to tumor size, CRM and tumor stage | Accuracy yT-stage 60%<br>Distance to CRM: no significant correlation   | The value of a second MRI after radiotherapy for assessment of distance to CRM and ypT-staging is, not apparent.                               | 4   |
| [181]    | Cohort study | 82 patients with RC and RCT | EUS          | Histology | Accuracy in regard to tumor stage and nodal stage            | Accuracy overall T-Stage: 48% (23/56 responders (41%), 16/24 nonresponders (97%); understaging 14%, overstaging 38%; T0-stage: 63% (10/16)<br>N-stage: 77% | EUS staging of rectal cancer after chemoradiation is inaccurate, especially in the group of patients with visual and EUS evidence of response. | 4   |

**12.1.4.13. Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert des PET-CT zur Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms?****Suchstrategie**

- #1 colorectal
- #2 colonic
- #3 sigmoid
- #4 rectal
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 neoplasms
- #7 tumor
- #8 carcinoma
- #9 #6 or #7 or #8
- #10 #5 and #9
- #11 primary diagnostic
- #12 staging
- #13 #11 or #12
- #14 PET
- #15 PET-CT
- #16 PET CT
- #17 #14 or #15 or #16

#18 #10 and #13 and #17

#19 Limits: English, German; Humans

**Evidenztabelle**

| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up                  | Interventi-<br>on | Kontrolle   | Zielgrößen                               | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|-----------------|---|-------------------|---|--|--|---|-----|
| [182]    | Cohort<br>study | 48 male<br>patients<br>with<br>known<br>CRC | FDG-PET           | CT,<br>surgery<br>and<br>histopath-<br>ological<br>findings | Sensitivity,<br>Specificity, PPV,<br>NPV | Sensitivity: 100%<br>Specificity: 43%<br>PPV: 90%<br>NPV: 100%   | FDG PET is superior to CT<br>staging of primary crc.  | 3b  |
| [183]    | Cohort<br>study | 65<br>patients<br>with CRC                  | FDG PET           | MDCT  | Sensitivity,<br>Specificity,<br>Accuracy | Tumour detection rate<br>PET 98%, MDCT 100%<br>LN<br>Sensitivity PET 43%, MDCT 89%<br>Specificity PET 95%, MDCT 52%<br>Liver metastases<br>Accuracy PET 97%, MDCT 98%<br>PET affected treatment in 15% of<br>patients. | Preoperative FDG-PET is not<br>superior to MDCT for<br>detection of primary<br>tumour, lymph node<br>involvement or liver<br>metastases. It may have<br>potential clinical value in<br>patients with advanced<br>colorectal cancer by<br>detecting extrahepatic<br>distant meatastes. | 3b  |
| [184]    | Cohort<br>study | 25<br>patients<br>with rectal               | FDG-<br>PET/CT    | CT  | Gross tumor<br>volume (GTV)              | PET/CT-GTV > CT-GTV (25.4%)<br>PET/CT-CTV > CT-CTV (4.1%)  | Imaging with PET/CT for<br>preoperative radiotherapy<br>of rc may lead to a change  | 4   |



| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up   | Interventi-<br>on | Kontrolle  | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|-----------------|--|-------------------|--|---|---|---|-----|
|          |                 | cancer,<br>candidate<br>s for<br>radiothera-<br>py                         |                   |  | Clinical stage<br>volume (CTV)  | PET/CT affected tumour staging or<br>treatment purpose in 24%   | in staging and target<br>volume delineation.  |     |
| [185]    | Cohort<br>study | 83<br>patients<br>with rectal<br>cancer<br><br>FU at least<br>12<br>months | PET-CT            | Conventi-<br>onal<br>imaging<br>e.g.<br>abdomina-<br>l and<br>pelvic CT-<br>scan,<br>chest-x-<br>ray or<br>chest CT<br>scan,<br>pelvic<br>MRI scan,<br>endoanal<br>US scan | Change in T-<br>staging, change<br>in N-staging,<br>change in<br>management<br>intent | PET-CT -> stage change in 26 patients<br>(31%). 12 (14 %) were upstaged (7<br>change in N stage; 4 change in M stage;<br>1 change in N and M stage), and 14<br>(17%) were downstaged (10 change in N<br>stage; 3 change in M stage; 1 change in<br>N and M stage).<br><br>PET-CT scan altered management in 10<br>patients (12%). | PET-CT scan impacts the<br>management of patients<br>with primary rectal cancer<br>and influences<br>staging/therapy in a third<br>of patients and should be a<br>component of rectal cancer<br>workup. | 3b  |
| [186]    | Cohort<br>study | 44<br>patients<br>with CRC   | FDG PET-<br>CT    | MDCT   | detectability of<br>the primary<br>tumor, lymph<br>node involvement                   | Tumour detection rate: 95% for MDCT,<br>100% for FDG-PET.<br><br>N-status: accuracy 62% for MDCT, 59%<br>for FDG-PET.   | FDG-PET is not superior to<br>routine MDCT in the initial<br>staging of primary CRC.  | 3b  |

| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up              | Interventi-<br>on                                  | Kontrolle                      | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|-----------------|---|--|--------------------------------|--|--|---|-----|
|          |                 |   |  |                                |  | FDG-PET findings resulted in treatment changes in only one (2%) patient.   |   |     |
| [187]    | Cohort<br>study | 37<br>patients<br>with rectal<br>cancer | FDG-<br>PET/CT                                     | TRUS/<br>MRI, CT,<br>Histology | Utility of PET/CT<br>in evaluation of<br>rectal cancer | <p>discordant findings: 14 patients (38%), upstaging of 7 patients (50%), downstaging of 3 patients (21%).</p> <p>N+: no statistically significant discordance</p> <p>Discordant PET/CT findings in patients with a low rectal cancer vs. mid or high rectal cancer: 13 vs. 1; P = .0027.</p> <p>Lymph node metastasis (n = 7; 50%). Discordant PET/CT findings resulted in an altered treatment plan in 27% of patients (n = 10).</p> | FDG-PET/CT frequently yields additional staging information in patients with low rectal cancer. Improved accuracy of pretreatment imaging with FDG-PET/CT will allow more appropriate stage-specific therapy. | 3b  |
| [188]    | Cohort<br>study | 23<br>patients<br>with rectal<br>cancer | MRI-PET<br>additiona-<br>lly MRI,<br>CT and<br>EUS |                                | Role of MRI-PET in<br>staging of rectal<br>cancer      | <p>T-stage: MRI correctly staged 14 of 22 T2/T3 tumours.</p> <p>N-stage: MRI-PET fusion had a sensitivity of 44 %, with a specificity and positive predictive value of 100 %. No additional information was acquired from MRI-PET fusion over MRI plus abdominal CT and chest radiography.</p>   | MRI-PET fusion adds little to conventional investigations for staging rectal carcinoma.   | 4   |

| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up | Interventi-<br>on   | Kontrolle               | Zielgrößen                               | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|-----------------|----------------------------|---|-------------------------|--|---|---|-----|
| [189]    | Cohort<br>study | 38<br>patients<br>with CRC | FDG PET<br><br>Addition-<br>ally chest<br>x-ray,<br>ultrasou-<br>nd, CT   |                         | Clinical benefit by<br>FDG PET           | <p>Detection of primary tumor:<br/>FDG PET - 95%, CT - 49%, Sono - 14%</p> <p>Lymph node involvement:<br/>Sensitivity, specificity, and accuracy of<br/>FDG PET 29%, 88%, and 75%. CT and<br/>sonography did not reveal any lymph<br/>node involvement.</p> <p>Liver metastases:<br/>FDG PET, CT, and sonography sensitivity<br/>of 78%, 67%, and 25%; specificity of 96%,<br/>100%, and 100%; accuracy of 91%, 91%,<br/>and 81%. FDG PET revealed further<br/>lesions in 11 patients. FDG PET changed<br/>the method of treatment for 16% of<br/>patients.</p> | FDG PET is the best method<br>for the staging of CRC in all<br>localities, despite the high<br>rate of false-negative PET<br>findings in patients with<br>lymph node involvement.<br>PET should be performed<br>as a first examination after<br>verification of CRC. We<br>propose a PET/CT hybrid<br>system as optimal in the<br>staging of CRC. | 4   |
| [190]    | Cohort<br>study | 50<br>patients<br>with CRC | PET/CT-<br>colonogr-<br>aphy<br><br>Addition-<br>ally<br>colonosc-<br>opy | CT-<br>colongrap-<br>hy | Evaluation of<br>PET/CT-<br>colonography | <p>Accuracy PET vs. CT<br/>TNM-staging: 74% vs. 44% (p&lt;0.05)</p> <p>T-stage 84% vs. 70%</p> <p>N-stage 82% vs. 68%</p> <p>No significant difference was found for<br/>M-staging</p>  | Staging patients with<br>whole-body PET/CT-<br>colonography is technically<br>feasible and accurate.  | 4   |

| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up  | Interventi-<br>on | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-----------|---|--|--|-----|
| [191]    | Cohort<br>study | 104<br>patients<br>with CRC | FDG-PET           | CT        | Evaluation of PET<br>and impact on<br>therapeutic<br>management                                     | <p>N staging:</p> <p>Sensitivity, Specificity, accuracy, PPV,<br/>NPV</p> <p>PET 21%, 95%, 56%, 83%, 51%</p> <p>CT 25%, 100%, 60%, 100%, 54%</p> <p>M assessment:</p> <p>Sensitivity, Specificity, accuracy, PPV,<br/>NPV</p> <p>PET 89%, 93%, 92%, 73%, 98%</p> <p>CT 44%, 95%, 87%, 67%, 89%</p> <p>FDG-PET results revealed unknown<br/>disease in 19.2%, changed the staging in<br/>13.5% and modified the scope of<br/>surgery in 11.54%.</p> | FDGPET appears to be<br>useful in pre-surgical<br>staging of CC, revealing<br>unsuspected disease and<br>impacting on the treatment<br>approach.                       | 3b  |
| [192]    | Cohort<br>study | 24<br>patients<br>with CRC  | Whole<br>body PET |           | Comparison of<br>preoperative PET<br>findings and<br>postoperative<br>histopathological<br>findings | <p>Sensitivity:</p> <p>primary tumor: 95,8% (23/24)</p> <p>lymph node metastases: 22,2% (2/9)</p> <p>distant metastases: 75% (3/4)</p>   | Preoperative PET is useful<br>for the diagnosis of<br>primary colorectal cancer,<br>but it is of limited value for<br>detecting metastases of<br>regional lymph nodes. | 4   |

| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up  | Interventi-<br>on  | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-----------------|---|--|-----------|---|---|--|-----|
| [193]    | Cohort<br>study | 13<br>patients<br>with<br>obstructiv<br>e CRC<br><br>median<br>FU: 7.7<br>months                    | PET-CT-<br>colonogr<br>aphy                                      |           | Evaluation of PET<br>colonography for<br>patients with<br>obstructive CRC | Sensitivity:<br>primary CRC 13/13<br>synchronous CRC 2/2<br><br>PET/CT colonography changed the<br>method of treatment for 23% (3/13)   | In patients with obstructive<br>colorectal cancers,<br>preoperative PET/CT<br>colonography provided<br>valuable anatomic and<br>functional information of<br>the entire colon to properly<br>address surgery of<br>colorectal cancer.          | 4   |
| [194]    | Cohort<br>study | 93<br>patients<br>with<br>locally<br>advanced<br>rectal<br>cancer<br><br>median<br>FU: 34<br>months | PET<br><br>Additi<br>onally CT-<br>pelvis/ab<br>domen +<br>chest |           | Accuracy of PET<br>in distant disease                                     | Distant disease<br>Accuracy 99.7%, sensitivity 77.8%,<br>specificity 98.7%.<br><br>Liver metastases (n=8)<br>accuracy 99.9%, sensitivity 100%,<br>specificity 98.8%<br><br>Lung metastases (n=4)<br>accuracy 99.9%, sensitivity 80%,<br>specificity 100%) disease | Although the role of PET in<br>pretherapeutic<br>management of locally<br>advanced rectal cancer<br>remains to be fully defined,<br>our data demonstrate the<br>ability of PET to accurately<br>detect malignant disease in<br>liver and lung. | 3b  |
| [195]    | Cohort<br>study | 25<br>patients<br>with CRC  | PET  | MRI       | Detection of<br>primary tumor,<br>lymph node<br>metastases                | Detection of primary tumor: PET 93%<br>(25/27), MRT 85% (23/27)<br><br>Detection of metastatic lymph nodes:<br>Sens. PET 30% (3/10), MRT 80% (8/10)   | DW-MRI is inferior to FDG-<br>PET for the detection of<br>primary lesions, but<br>superior for the detection<br>of lymph node metastases.  | 4   |

| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up  | Interventi-<br>on | Kontrolle  | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-----------------|---|-------------------|--|--|---|--|-----|
|          |                 |   |                   |  |  | Spez. PET 100% (13/13), MRT 77% (10/13)<br><br>Accuracy: PET 78.3% (18/23), MRT 69.6% (16/23)   |  |     |
| [196]    | Cohort<br>study | 100<br>patients<br>with CTC<br>and risk<br>of<br>metastase<br>s<br><br>median<br>FU: 18<br>months | PET-CT            | Conventi-<br>onal<br>staging<br>with CT +<br>chest x-<br>ray/CT-<br>Thorax | Accuracy of PET<br>in the staging of<br>CRC            | PET/CT detected 15 intra-abdominal<br>metastatic lesions more than abdomino-<br>pelvic CT scan. PET/CT showed true<br>negative findings in 13 patients and<br>false positive or negative findings in 10.<br><br>Due to PET/CT results, management<br>plans were altered in 27 patients. | PET/CT altered<br>management plan in 24% of<br>patients with primary<br>colorectal carcinoma in<br>correct direction. These<br>findings suggest that<br>PET/CT should be<br>considered a part of<br>standard work up for<br>preoperative evaluation in a<br>subset of patients with crc. | 4   |
| [197]    | Cohort<br>study | 36<br>Patienten<br>mit lokal<br>fortgeschr<br>ittenem<br>Rektumka<br>rzinom                       | PET-CT            |  | Einfluss des PET<br>auf die<br>Bestrahlungsplan<br>ung | Die PET/CT-GTVs waren signifikant<br>kleiner als die CT-GTVs ( $p < 0,05$ ).<br>Vorgehen geändert durch PET-CT in 8%<br>(3/36), Änderung der<br>Bestrahlungszielvolumina (CT-PTV) bei<br>46% (16/35)  | Das FDG-PET/CT hatte<br>einen signifikanten Einfluss<br>auf die<br>Bestrahlungsplanung und<br>das therapeutische<br>Gesamtkonzept der<br>Patienten mit lokal<br>fortgeschrittenem<br>Rektumkarzinom.   | 4   |

| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up                           | Interventi-<br>on            | Kontrolle                  | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-----------------|--|------------------------------|----------------------------|---|---|--|-----|
| [198]    | Cohort<br>study | 53<br>patients<br>with rectal<br>cancer              | PET-CT                       | MRCT                       | diagnostic<br>accuracy of PET<br>for preoperative<br>nodal staging      | Sens. PET/CT 85%, CT 85%<br>Spec. PET/CT 68%, CT 42%<br>Accuracy PET/CT 79% (42/53), CT 70%<br>(37/53) p=0.063<br>Sens. PET prox. LN 51% (21/41), distant<br>LN 63%<br>Spec. PET prox. LN 85%, distant LN 93% | Contrast-enhanced PET/CT<br>is superior to nonenhanced<br>PET/CT for precise<br>definition of regional nodal<br>status in rectal cancer. | 3b  |
| [199]    | Cohort<br>study | 88<br>patients<br>with CRC                           | FDG-<br>PET/CT               |                            | Diagnostic value<br>of PET/CT for<br>lymph node<br>metastases in<br>CRC | Sens. PET prox. LN 51% (21/41), distal<br>LN 63%<br>Spec. PET prox. LN 85%, distal LN 93%   | FDG-PET/CT is useful for<br>preoperative diagnosis of<br>distant LN metastases of<br>colorectal cancers.                                 | 4   |
| [200]    | Cohort<br>study | 14<br>patients<br>with<br>suspected<br>CRC           | PET-CT-<br>Colonogr-<br>aphy |                            | T-staging, N-<br>staging  | Accuracy T-Stadium 73% (8/11)<br>LN: Sens. 50% (2/4), Spez. 100% (10/10)<br>M1: Sens. 100% (3/3)  | Whole body PET/CT with<br>integrated colonography is<br>technically feasible.  | 4   |
| [201]    | Cohort<br>study | 47<br>patients<br>with CRC<br><br>median<br>clinical | PET-CT-<br>Colonogr-<br>aphy | Abdomin-<br>al/chest<br>CT | staging accuracy,<br>effect on therapy<br>planning                      | Accuracy in TNM-Staging: PET-CT 74%<br>(37/50), CT 52% (26/50)<br>LN: Sens. PET/CT 80% (15/20), CT 60%<br>(12/20), Spez. PET/CT 97%, CT 93%   | PET/CT colonography is at<br>least equivalent to CT-PET<br>for tumor staging in<br>patients with colorectal<br>cancer.                   | 3b  |

| Referenz | Studien-<br>typ | Teil-nehmer<br>/ Follow-up | Interventi-<br>on | Kontrolle | Zielgrößen | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren | LoE |
|----------|-----------------|----------------------------|-------------------|-----------|------------|--|-----------------------|-----|
|          |                 | FU: 447<br>days            |                   |           |            | M1: Sens. PET/CT 100% (6/6), CT 100%<br>(6/6), Spez. PET/CT 100%, CT 98%<br><br>Altered Therapy plan in 9% (4 pats.) |                       |     |



**12.1.4.14. Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert des PET/ PET-CT vor einer Metastasenresektion?****Suchstrategie**

- #1 colorectal
- #2 colonic
- #3 sigmoid
- #4 rectal
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 neoplasms
- #7 tumor
- #8 carcinoma
- #9 #6 or #7 or #8
- #10 #5 and #9
- #11 PET
- #12 PET-CT
- #13 #11 or #12
- #14 metastases
- #15 advanced disease
- #16 resection surgery
- #17 #14 or #15 or #16

#18 #10 and #13 and #17

#19 Limits: English, German; Humans

**Evidenztabelle**

Das in der Langversion erwähnte Abstrakt von Moulton, welches auf dem ASCO 2011 vorgestellt wurde, ist nicht enthalten, da die Studie bislang nicht als Volltext publiziert wurde.

| Referenz | Studientyp        | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention                       | Kontrolle   | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|-------------------|--|------------------------------------|---|---|---|--|-----|
| [202]    | Metaanalysis      |  | comparison of PET, CT scan and MRT | All modalities were compared to eachother, no standard diagnostic group | number of futile laparotomies   | sensitivity for patient based analysis higher than lesion based analysis for all diagnostic modalities.<br><br>Patient based results: Sensitivity PET: 94,1%, CT: 83,6%; MRT 88,2%<br><br>Lesion based:<br><br>81,4%, 74,4%, 80,3%  | Authors recommend MRT dscanning for the detection of liver lesions   | 2a  |
| [203]    | Systematic Review | Studien (1 RCT zu patientenrelevantem Nutzen; 21 zur diagnostischen Güte (6 Übersichten und 15 Einzelstudien),eine Metaanalyse zur | PET, PET-CT                        | konventionelle Bildgebung, V.a. CT, auch MRT                            | Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und Schadens der PET/ PET-CT (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Reduktion der Rate überflüssiger Laparotomien) | krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben: kein statistisch signifikanter Effekt<br><br>Reduktion der Rate überflüssiger Laparotomien: statistisch signifikanter Vorteil der PET<br><br>Rezidivdiagnostik: Die Sensitivität und Spezifität [95 %-CI] betragen für die PET-PET/CT-Gruppe 94,0 % [89,6; 96,1] und 81,2 % [66,4; 90,4] und für die CT-Gruppe 75,4 % [67,4; 81,9] und 69,0 % [49,9; 83,2] | Trotz einer nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT blieb für die vorliegende Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Wegen methodischer Schwächen stufte der Bericht die | 2a  |

| Referenz | Studientyp         | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention | Kontrolle                                  | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------------|---|--------------|--|--|--|---|-----|
|          |                    | Rezidivdiagnostik, 1 zur prognostischen Güte)   |              |  | der diagnostischen (Rezidivdiagnostik) und prognostischen Güte der PET/ PET-CT   |  | RCT von Ruers et al von 1b auf 2 herab (Siehe Text)   |     |
| [204]    | Systematic Review  | 6 Studien mit 440 Patienten,  | PET-CT       | konventionelle Bildgebung, v.a. CT         | diagnostic accuracy of PET-CT for colorectal liver metastases  | <p>For extra-hepatic lesions (3 studies; 178 patients), PET-CT was more sensitive than CT, but specificities were similar (PET-CT sensitivity [SN] = 75%-89% and specificity [SP] = 95%-96% vs. CT SN = 58%-64% and SP = 87%-97%).</p> <p>For hepatic lesions (5 studies; 316 patients), PET-CT had higher SN and SP than CT (PET-CT SN = 91%-100% and SP = 75%-100%; CT SN = 78%-94% and SP = 25%-98%).</p> <p>For local recurrence (3 studies; 206 patients), PET-CT also had better accuracy than CT with SN = 93% to 100% and SP = 97% to 98% versus SN = 0 %-100% and SP = 97%-98%.</p> | PET-CT has a higher accuracy for detection of extra-hepatic and hepatic colorectal metastatic disease than CT alone.  | 2a  |
| [205]    | Case-control study | 138 patients (120 hepatic resection, 2 RFA, 7 resection + RFA, 9 inoperable disease found intraoperatively) | PET, PET-CT  | conventional imaging (CT, MRT, ultrasound) | Accuracy of PET scans to detect residual viable colorectal cancer liver metastases after a significant response to systemic chemotherapy | <p>Negative predictive value of 13.3% and a positive predictive value of 94.3%.</p> <p>The sensitivity was 89.9%, the specificity was 22.2%, and the accuracy was 85.5%.</p>   | Positron emission tomography within 4 weeks of chemotherapy is not a useful test for evaluation of colorectal hepatic metastases. The high rate of false-negative results is likely due to metabolic inhibition caused by chemotherapeutic drugs. We recommend that physicians not use PET in patients recently | 2b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle                                 | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|---|---|--|---|--|-----|
| [206]    | Cohort study | Group 1: 27 (33 lesions) underwent immediate hepatic resection<br><br>Group 2: 48 patients (122 lesions) received preoperative neoadjuvant chemotherapy (group 2). | Chemotherapy followed by PET, PET-CT                      | PET, PET-CT without previous chemotherapy | influence of chemotherapy on the sensitivity of FDG-PET and CT in detecting liver metastases   | Sensitivity of FDG-PET and CT in detecting colorectal (CR) metastases was significantly higher in group 1 than in group 2 (FDG-PET: 93.3 vs 49%, P<0.0001; CT: 87.5 vs 65.3, P=0.038). CT had a higher sensitivity than FDG-PET in detecting CR metastases following neoadjuvant therapy (65.3 vs 49%, P<0.0001). | completing chemotherapy; they should undergo the appropriate oncologic hepatic operation based on the high probability of viable malignant disease<br><br>FDG-PET/CT sensitivity is lowered by neoadjuvant chemotherapy. CT is more sensitive than FDG-PET in detecting CR metastases following neoadjuvant therapy. Baseline FDG-PET and CT before neoadjuvant therapy are mandatory. | 4   |
| [207]    | Cohort study | 34 patients, 17 with neoadjuvant chemotherapy  | PET, PET-CT, CT/MRI, IUS<br><br>Preoperative chemotherapy | No preoperative chemotherapy              | to evaluate the effects of neoadjuvant chemotherapy on the efficacy of PET, PET-CT, CT and intraoperative ultrasound (IUS) in the detection of liver metastasis. | For patients without systemic chemotherapy, sensitivities for PET, CT/MRI and IUS were 92%, 64% and 100% respectively as compared with 63%, 65% and 94% for patients after neoadjuvant chemotherapy in a segment based analysis.  | Staging accuracy of colorectal liver metastasis is influenced by neoadjuvant chemotherapy. For PET, decreased tumour metabolism rather than downsizing may account for a drop in sensitivity after neoadjuvant chemotherapy. IUS   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle  | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|--|--|--|---|--|-----|
|          |              |  |  |  |  |   | is critical to avoid incomplete resections.  |     |
| [208]    | RCT          | 150 patients (75 CT only, 75 CT plus (18)F-FDG PET)<br><br>FU: at least 3 y          | (18)F-FDG PET + CT,<br><br>CT                            | histology  | number of futile laparotomies  | futile laparotomies (CT-arm): 34 (45%), (PET-arm): 21 (28%)<br><br>relative risk reduction: 38% (95% CI, 4%-60%, P = 0.042)   | The number of futile laparotomies was reduced, thus, the addition of (18)F-FDG PET to the work-up for surgical resection of colorectal liver metastases prevents unnecessary surgery in 1 of 6 patients. | 2b  |
| [209]    | Cohort study | 74 patients, 21 with preoperative chemotherapy, 53 without preoperative chemotherapy | PET, PET-CT, CT/MRI, IUS after preoperative chemotherapy | PET, PET-CT, CT/MRI, IUS without preoperative chemotherapy.<br><br>Analysis per patient and per lesion.<br>Histology, intraoperative ultrasound and intraoperative exam as gold standard | to investigate FDG-PET/CT as a preoperative planning tool for detecting liver lesions in patients with and without preoperative chemotherapy | Accurate tests were six (29%) for the chemotherapy group versus 28 (53%) for the non-chemotherapy group (P = 0.06). 11 (52%) underestimations in the chemotherapy group versus 18 (34%) in the non-chemotherapy group. A total of 1.7 lesions were missed per patient in the chemotherapy group versus 0.7 in those who did not receive chemotherapy. | Preoperative assessment with FDG-PET/CT is not useful for hepatic colorectal metastases, particularly when preoperative chemotherapy is used, with a trend towards underestimation of lesions.           | 3a  |

## 12.1.5. **Recherchestrategie Kapitel 8 Adjuvante und neoadjuvante Therapie – Version 2 (2017)**

Suchstrategie und Evidenztabelle

### 12.1.5.1. **Schlüsselfrage: Bis zu welchem Alter soll eine Oxaliplatin-haltige oder Capecitabine adjuvante Therapie im Stadium III eingesetzt werden?**

**Suchstrategie**

KCE-Report und

**Einschlusskriterien:**

- Kolonkarzinom im Stadium III
- adjuvante Therapie mit Oxaliplatin oder oralem FU haltigem Protokoll
- Vergleichsgruppe mit FU
- Subgruppenanalyse nach Alter
- > 100 Patienten eingeschlossen

**Ausschlusskriterien:**

Einschluss von Rektumkarzinompatienten

Keine Angaben zu Überlebensraten

Keine Subgruppenanalyse nach Alter

Search 01.10.2015

- |    |     |   |
|----|-----|---|
| #1 | Add | Search (adjuvant treatment or adjuvant therapy) |
| #2 | Add | Search colon cancer                             |
| #3 | Add | Search  |

- #4 Add Search elderly patients
- #5 Add Search (#3 and #4)
- #6 Add Search old age
- #7 Add Search (#5 and #6)

Treffer 31

Eingeschlossen 8

Ausgeschlossen 23

**Evidenztabelle**

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population   | Intervention                               | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte            | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |           |    |        |     |     |         |     |     |   |
|---|--|--|-----------|-------------------------------------|--|--|-----------|----|--------|-----|-----|---------|-----|-----|---|
| Haller 2015<br>[210]<br><br>Gepoolte Analyse<br>von 4<br>prospektiven<br>randomisier-ten<br>Studien | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 Studien eingeschlossen (NSABP C-08, XELOXA, X-ACT, AVANT)</li> <li>- Patientenzahl FU &lt; 70 J. 1497, ≥ 70 J. 424; FU + Oxaliplatin &lt; 70 J. 2418, ≥ 70 J. 480</li> <li>- Medianes Alter Ox 59, 5-FU/LV 62 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom, Stadium III<br/>Oxaliplatin + 5-FU/LV oder Capecitabine</li> <li>- Ausschlusskriterien:<br/>Einnahme von Bevacizumab</li> </ul> | 5-FU/LV ,<br>Capecitabine +<br>Oxaliplatin | 5-FU/LV   | DFS<br><br>OS<br><br>Adverse events | <p>DFS XELOX/FOLFOX vs. 5-FU<br/>HR<br/>gesamt 0.69 (95%CI 0.63-0.76) p&lt;0.0001<br/>&lt; 70 J 0.68 (95CI 0.61-0.76) p&lt;0.0001<br/>≥ 70 J 0.77 (95CI 0.62-0.95) p=0.014</p> <p>OS XELOX/FOLFOX vs. 5-FU<br/>HR<br/>gesamt 0.65 (95%CI 0.57-0.73) p&lt;0.0001<br/>&lt; 70 J 0.62 (95CI 0.54-0.72) p&lt;0.0001<br/>≥ 70 J 0.78 (95CI 0.61-0.99) p=0.045</p> <p>Serious Adverse Events</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>FU + Oxal</td> <td>FU</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>15%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>&lt; 70 J.</td> <td>13%</td> <td>16%</td> </tr> </table> |  | FU + Oxal | FU | Gesamt | 15% | 18% | < 70 J. | 13% | 16% | <p>Results further support consideration of XELOX or FOLFOX as standard treatment options for the adjuvant management of stage III colon cancer in all age groups.</p> <p>Evidenzklasse 2a</p> <p>Sekundäre Analyse von Daten prospektiver randomisierter Studien</p> |
|   | FU + Oxal  | FU   |           |                                     |  |  |           |    |        |     |     |         |     |     |   |
| Gesamt  | 15%  | 18%  |           |                                     |  |  |           |    |        |     |     |         |     |     |   |
| < 70 J.   | 13%  | 16%  |           |                                     |  |  |           |    |        |     |     |         |     |     |   |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
|---|--|--|---|--------------------------|--|--|-------|----|-------|-------|-----------------------------|---------|--|------------------|---------|--|------------------|-------|-------|----|-------|-------|-------------------------|---------|--|------------------|---------|--|------------------|--|
|   |  |  |   |                          | ≥ 70 J      24%      25%   |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
| Schmoll 2015<br>[211]<br>Randomisierte<br>prospektive<br>Studie (NO16968) | - Patientenzahl gesamt<br>1.886<br>>69J. 409; <70 1.477<br><br>- Medianes Alter 61-63 J.<br>(22-83 J.)<br>Einschlusskriterien:<br>- Kolonkarzinom Stadium<br>III<br>und R0-Resektion < 8<br>Wochen vor Randomi-<br>sierung<br>- Alter > 17 | Xelox<br>(Oxaliplatin 130<br>mg/m <sup>2</sup> ) +<br>Capecitabine<br>2000 mg/m <sup>2</sup> für<br>6 Monate | Bolus 5-FU/FS<br>(Mayo or<br>Roswell) für 6<br>Monate | 1. DFS<br>2. OS          | 1. DFS nach 7 Jahren (Gesamtgruppe)<br><table border="1"> <thead> <tr> <th>XELOX</th> <th>FU/FA</th> <th>HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>76,1%</td> <td>59,8%</td> <td>0,80 (0.69-0.93)<br/>p=0.004</td> </tr> <tr> <td>&lt; 70 J.</td> <td></td> <td>0.80 (0.67-0.94)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 69 J.</td> <td></td> <td>0.86 (0.64-1.16)</td> </tr> </tbody> </table><br>2. OS nach 7 Jahren (Gesamtgruppe)<br><table border="1"> <thead> <tr> <th>XELOX</th> <th>FU/FA</th> <th>HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>74,4%</td> <td>69,6%</td> <td>0,83 (0.70-0.99) p=0.04</td> </tr> <tr> <td>&lt; 70 J.</td> <td></td> <td>0.82 (0.67-1.01)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 69 J.</td> <td></td> <td>0.91 (0.66-1.26)</td> </tr> </tbody> </table> | XELOX  | FU/FA | HR | 76,1% | 59,8% | 0,80 (0.69-0.93)<br>p=0.004 | < 70 J. |  | 0.80 (0.67-0.94) | > 69 J. |  | 0.86 (0.64-1.16) | XELOX | FU/FA | HR | 74,4% | 69,6% | 0,83 (0.70-0.99) p=0.04 | < 70 J. |  | 0.82 (0.67-1.01) | > 69 J. |  | 0.91 (0.66-1.26) | Xelox improved OS compared with bolus FU/FA in patients with resected stage III colon cancer. Benefits are potentially maintained in selected older patients.<br><br>Evidenzklasse 2b.<br>Alter sekundäre Analyse. Bolus 5-FU heute nicht mehr Standard. |
| XELOX   | FU/FA  | HR   |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
| 76,1%   | 59,8%  | 0,80 (0.69-0.93)<br>p=0.004  |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
| < 70 J.   |  | 0.80 (0.67-0.94)   |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
| > 69 J.   |  | 0.86 (0.64-1.16)   |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
| XELOX   | FU/FA  | HR   |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
| 74,4%   | 69,6%  | 0,83 (0.70-0.99) p=0.04  |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
| < 70 J.   |  | 0.82 (0.67-1.01)   |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
| > 69 J.   |  | 0.91 (0.66-1.26)   |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |
|   | -  |  |   |                          |  |  |       |    |       |       |                             |         |  |                  |         |  |                  |       |       |    |       |       |                         |         |  |                  |         |  |                  |  |



| Referenz/<br>Studientyp                                       | Untersuchte Population   | Intervention                                | Kontrolle     | untersuchte<br>Endpunkte                               | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|--|---|---------------|--|--|---|
| McCleary 2013<br>[212]<br>Analyse der<br>ACCENT-<br>Datenbank | - 7 Phase 3 Studien zur<br>adjuvanten Therapie<br>von<br>Kolonkarzinompatienten<br>(n= 14.528, 11.953 <<br>70 J, 2.575 ≥70)<br>- Rekrutierungszeitraum<br>1997 - 2004<br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom,<br>Stadium II/III<br>Vergleich FU/LV mit<br>Kombinationstherapie<br>oder orales FU | Adj. CTX<br>(Kombination<br>oder orales FU) | Adj. CTX (FU) | DFS<br>OS<br><br>Analyse nach<br>Alter < 70 und<br>≥70 | HR (95%CI) Stadium II/III<br><br>< 70 J.      ≥70<br><br>Oxaliplatin<br><br>DFS      0.78      0.94<br>(0.71-      (0.78-<br>0.86)      1.13)<br><br>OS      0.83      1.04<br>(0.74-      (0.85-<br>0.92)      1.27)<br><br>HR (95%CI) Stadium II/III<br><br>< 70 J.      ≥70<br><br>Orales FU<br><br>DFS      0.91      1.14<br>(0.80-      (0.92-<br>1.02)      1.41)<br><br>OS      0.90      1.13<br>(0.79-      (0.90-<br>1.03)      1.41)<br><br>Stadium III<br>DFS ≥70.<br>Oxaliplatin vs. Iv 5-FU | Patients aged ≥70 years<br>seemed to experience<br>reduced benefit from<br>adding oxaliplatin to<br>fluoropyrimidines in the<br>adjuvant setting,<br>although statistically,<br>there was not a<br>significant effect<br>modification by age,<br>whereas oral<br>fluoropyrimidines<br>retained their efficacy.<br><br>Evidenzstärke 2a<br><br>Sekundäre Analyse von<br>prospektiven<br>randomisierten Studien |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population  | Intervention                     | Kontrolle                           | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|---|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--|--|
|  |   |                                  |                                     |                          | HR 0.91 (95% CI 0.74-1.11)<br>orales FU vs. Iv 5-FU<br>HR 1.19 (95% CI 0.95-1.50)  |  |
| Sanoff 2012<br>JNCI<br>[213]<br>Retrospektive<br>Analyse<br>verschiedener<br>Datenbanken in<br>den USA | - 5 Datenbanken in den<br>USA (SEER-Medicare,<br>NYSCR, NCCN, CanCORS)<br>Patientenzahl gesamt<br>4060<br><br>- Rekrutierungszeitraum<br>2004-2009<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium<br>III<br>Alter <75<br>Erhalt einer CTX in<br>120 Tagen nach OP | Oxaliplatin-<br>haltige adj. CTX | Nicht<br>Oxaliplatin<br>haltige CTX | 1. OS                    | 3J-OS<br><br>HR Oxaliplatin vs. 0 Oxaliplatin gesamt<br>SEER-Medicare 0.70 (95%CI 0.60-0.82)<br>p<.001<br>CanCORS 0.82 (95%CI 0.50-1.32) p=0.41<br>NYSCR-Medicaid <65 J. 0.68 (0.28-1.63)<br>p=0.38<br>NYSCR-Medicare >64J. 0.58 (95%CI 0.38-<br>0.90) p=0.02<br>NCCN 0.35 (95%CI 0.12-1.04) p=0.06<br><br>HR Oxaliplatin vs. 0 Oxaliplatin 70-74 J.<br>SEER-Medicare 0.66 (95%CI 0.52-0.84)<br>CanCORS 0.98 (95%CI 0.28-3.40)<br>NCCN 0.62 (95% CI 0.36-1.07) | The addition of<br>oxaliplatin to 5-FU<br>appears to be associated<br>with better survival<br>among patients receiving<br>adjuvant colon cancer<br>treatment in the<br>community<br><br>Evidenzklasse 2b<br><br>Retrospektive Analyse,<br>betrachtet nur maximales<br>Alter von 74 J.<br>Biasrisiko gegeben da<br>keine Randomisierung |
| Sanoff 2012 JCO<br>[214]<br>Retrospektive<br>Analyse<br>verschiedener<br>Datenbanken in<br>den USA     | 4 Datenbanken in den USA<br>(SEER-Medicare, NYSCR,<br>CanCORS)<br>Patientenzahl gesamt<br>5.489<br><br>- Rekrutierungszeitraum<br>2004-2009<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom<br>Stadium III<br>Alter ≥75  | Oxaliplatin-<br>haltige adj. CTX | Nicht<br>Oxaliplatin<br>haltige CTX | OS                       | Eine adj. CTX jeglicher Art erfolgte bei 42-<br>75% der Pat. ≥75 in den verschiedenen<br>Datenbanken. Anteil dieser Pat., die eine<br>Therapie mit Oxaliplatin erhielten 28-61%<br><br>HR Oxaliplatin vs 0 Oxaliplatin ≥75 J.<br>SEER-Medicare (n= 1.773) 0.84 (95%CI<br>0.69-1.04)<br>NYSCR-Medicare (n= 429) 0.82 (95%CI<br>0.51-1.33)<br>NCCN (n=108) 1.84 (95%CI 0.48-7.05)  | The noninvestigational<br>experience suggests<br>patients with stage III CC<br>≥75 years of age may<br>anticipate a survival<br>benefit from adjuvant<br>chemotherapy.<br>Oxaliplatin offers no<br>more than a small<br>incremental benefit.<br><br>Evidenzklasse 2b   |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention   | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|--|---|---|--|---|
|   | Überleben ≥30d nach OP  |  |   |   |  | Retrospektive Analyse<br>Biasrisiko gegeben da<br>keine Randomisierung  |
| Tournigand 2012<br>[215]<br>Retrospektive<br>Analyse einer<br>prospektiven<br>randomisierten<br>Studie (MOSAIC) | - Patientenzahl gesamt<br>=2246<br>- Patientenzahl Stadium II<br>=899 (330 niedriges<br>Risiko, 569 hohes Risiko)<br>- Patientenzahl mit Alter<br>70-75 J. =315<br>- Patienten mit Alter<br>70-75 J. und Stadium III<br>=190<br><br>Einschlusskriterien:<br>- Kolonkarzinom Stadium II<br>oder III und R0-Resektion<br>- Alter 18-75<br>- hohes Risiko Stadium II<br>T4, Tumorperforation,<br>Ileus, niedriges Grading,<br>venöse Infiltration,<br>< 10 LK untersucht | Gabe einer adj.<br>CTX mit<br>FOLFOX4 (12<br>Zyklen)   | Gabe einer<br>adj. CTX mit<br>5-FU/FS<br>infusional (12<br>Zyklen)  | 1. Nutzen von<br>FOLFOX4 im<br>Stadium II<br>5J. DFS,<br>TTR, 6J OS<br><br>2. Nutzen von<br>FOLFOX bei<br>Pat. 70-75 J. | Ad 1.<br>Hazard ratio Stadium II gesamt<br>DFS 0.84 (95% CI 0.62-1.14)<br>TTR 0.70 (95% CI 0.49-0.99)<br>OS 1.00 (95% CI 0.70-1.41)<br><br>Hazard ratio Stadium II hohes Risiko<br>DFS 0.72 (95% CI 0.51-1.01)<br>TTR 0.62 (95% CI 0.41-0.92)<br>OS 0.91 (95% CI 0.61-1.36)<br><br>Ad 2.<br>Hazard ratio Stadium II und III<br>DFS 0.93 (95% CI 0.64-1.35)<br>TTR 0.72 (95% CI 0.47-1.11)<br>OS 1.10 (95% CI 0.73-1.65)<br><br>Hazard ratio Stadium III<br>DFS 0.98 (95% CI, 0.62-1.56)<br><br>Kein Nutzen einer adj. FOLFOX4-Therapie<br>bei Pat. > 69 J. | The results of these<br>subset analyses show no<br>statistically significant<br>benefit (OS and DFS) for<br>the addition of<br>oxaliplatin to FL as<br>adjuvant treatment of<br>either stage II or elderly<br>patients.<br><br>Evidenzklasse 2b<br><br>Retrospektive<br>Subklassenanalyse, kleine<br>Fallzahlen insbesondere<br>für Stadium III |
| Yothers 2011<br>[216]<br>Prospektive<br>randomisierten  | - Patientenzahl gesamt<br>2.409 (FULV 1.245,<br>FLOX 1.247)<br>- 29% Stadium II<br>- Pat. mit Alter > 64<br>(31.1/33.0%)  | FLOX<br>(Oxaliplatin 85<br>mg/m <sup>2</sup> + FULV<br>Tag 1, 15 und<br>29) für 24<br>Wochen | FS 500 mg/m <sup>2</sup><br>2 h + 5-FU<br>500 mg/m <sup>2</sup><br>Bolus + (FULV)<br>1 x wöchent-<br>lich für | 1. OS<br>2. DFS<br>3. Einfluss des<br>Patienten-<br>alters  | Ad 1.<br>OS<br><br>Stadium   OS nach 5 Jahren(%)   | Overall the addition of<br>oxaliplatin to FULV has<br>not been proven to<br>extend OS in this trial but<br>the DFS effect remained<br>strong. Unplanned subset  |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population   | Intervention | Kontrolle                              | untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
|-------------------------|--|--------------|--|-----------------------|--|---|-------|------|-------------|----|------|------|-----|-----|------|------|-----|---------|----------------------|--|--|--|-------|------|-------------|----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-------|---------------------|--|--|--|------|------|-------------|------|------|------|-----|------|------|------|------|---|
| Studie (NSABP C-07)     | - Rekrutierungszeitraum 2/2000-11/2002<br>- Medianes Alter 59 J.<br>- median follow-up 8 Jahre<br><br>Einschlusskriterien:<br>- Kolonkarzinom Stadium II oder III und R0-Resektion |              | 6 Wo., Wiederholung Woche 8, 24 Wochen |                       | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FUL V</th> <th>FLOX</th> <th>Unterschied</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>II</td> <td>89.6</td> <td>89.7</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>73.8</td> <td>76.5</td> <td>2.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ad 2.<br/>DFS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium</th> <th colspan="3">DFS nach 5 Jahren(%)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>FUL V</th> <th>FLOX</th> <th>Unterschied</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>II</td> <td>80.1</td> <td>82.1</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>57.8</td> <td>64.4</td> <td>6.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ad 3.<br/>OS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th colspan="3">OS nach 5 Jahren(%)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>FULV</th> <th>FLOX</th> <th>Unterschied</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 70</td> <td>78.8</td> <td>81.8</td> <td>3.1</td> </tr> <tr> <td>&gt; 70</td> <td>76.3</td> <td>71.6</td> <td>-4.7</td> </tr> </tbody> </table> |   | FUL V | FLOX | Unterschied | II | 89.6 | 89.7 | 0.1 | III | 73.8 | 76.5 | 2.7 | Stadium | DFS nach 5 Jahren(%) |  |  |  | FUL V | FLOX | Unterschied | II | 80.1 | 82.1 | 2.0 | III | 57.8 | 64.4 | 6.6 | Alter | OS nach 5 Jahren(%) |  |  |  | FULV | FLOX | Unterschied | < 70 | 78.8 | 81.8 | 3.1 | > 70 | 76.3 | 71.6 | -4.7 | analyses suggest a significant OS effect of oxaliplatin in patients younger than age 70.<br><br>Evidenzklasse 2b<br><br>Retrospektive Untergruppenanalyse |
|                         | FUL V  | FLOX         | Unterschied                            |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
| II                      | 89.6   | 89.7         | 0.1                                    |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
| III                     | 73.8   | 76.5         | 2.7                                    |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
| Stadium                 | DFS nach 5 Jahren(%)   |              |  |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
|                         | FUL V  | FLOX         | Unterschied                            |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
| II                      | 80.1   | 82.1         | 2.0                                    |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
| III                     | 57.8   | 64.4         | 6.6                                    |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
| Alter                   | OS nach 5 Jahren(%)  |              |  |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
|                         | FULV   | FLOX         | Unterschied                            |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
| < 70                    | 78.8   | 81.8         | 3.1                                    |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |
| > 70                    | 76.3   | 71.6         | -4.7                                   |                       |  |   |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |         |                      |  |  |  |       |      |             |    |      |      |     |     |      |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |   |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention                                   | Kontrolle                  | untersuchte Endpunkte                       | Hauptergebnisse  | methodische Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |
|---|---|--|----------------------------|---|--|---|----------------------|--|--|--|------|------|-------------|------|------|------|-----|------|------|------|------|-------|------------------------|--|--|------|------|------|---|----|------|----|----|--|
| Twelves 2011<br>[217]<br>Prospektive randomisierte Studie (X-ACT) | Patientenzahl gesamt =1987<br>medianes Follow-up 6,9 Jahre<br>medianes Alter 62/63 J.<br><br>Einschlusskriterien:<br>- Kolonkarzinom Stadium III und R0-Resektion < 8 | Capecitabine 2500 mg/m <sup>2</sup> für 24 Wo. | 5-FU/FS (Bolus) für 24 Wo. | 1. DFS<br>2. OS<br>3. Relapse-free survival | <table border="1" data-bbox="1361 459 1816 746"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th colspan="3">DFS nach 5 Jahren(%)</th> </tr> <tr> <td></td> <th>FULV</th> <th>FLOX</th> <th>Unterschied</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 70</td> <td>64.7</td> <td>70.7</td> <td>3.1</td> </tr> <tr> <td>&gt; 70</td> <td>76.3</td> <td>71.6</td> <td>-4.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grad 4/5-Toxizität</p> <table border="1" data-bbox="1361 810 1816 1066"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th colspan="2">Grad 4/5-Toxizität (%)</th> </tr> <tr> <td></td> <th>FULV</th> <th>FLOX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 70</td> <td>9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>&gt; 70</td> <td>13</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table> Hazard-ratio Capecitabine / 5-FU/FA<br>DFS (0.88 (0.77-1.01))<br>OS (0.86 (0.74-1.01))<br>RFS 0.89 (0.78-1.02))<br><br>Alter ≥ 70 J. (Capecitabine vs. 5-FU/FS)<br>5-J OS 68.8% vs. 65.0% (HR 0,91 95% CI 0.65-1.26) | Alter                                     | DFS nach 5 Jahren(%) |  |  |  | FULV | FLOX | Unterschied | < 70 | 64.7 | 70.7 | 3.1 | > 70 | 76.3 | 71.6 | -4.7 | Alter | Grad 4/5-Toxizität (%) |  |  | FULV | FLOX | < 70 | 9 | 10 | > 70 | 13 | 20 | Oral capecitabine is an effective alternative to bolus 5-FU/FA as adjuvant treatment of patients with stage III colon cancer with efficacy benefits maintained at 5 years and in older patients. |
| Alter   | DFS nach 5 Jahren(%)  |  |                            |   |  |   |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |
|   | FULV  | FLOX   | Unterschied                |   |  |   |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |
| < 70  | 64.7  | 70.7   | 3.1                        |   |  |   |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |
| > 70  | 76.3  | 71.6   | -4.7                       |   |  |   |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |
| Alter   | Grad 4/5-Toxizität (%)  |  |                            |   |  |   |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |
|   | FULV  | FLOX   |                            |   |  |   |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |
| < 70  | 9   | 10   |                            |   |  |   |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |
| > 70  | 13  | 20   |                            |   |  |   |                      |  |  |  |      |      |             |      |      |      |     |      |      |      |      |       |                        |  |  |      |      |      |   |    |      |    |    |  |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population                        | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse                        |
|-------------------------|---|--------------|-----------|--------------------------|-----------------|---|
|                         | Wochen vor<br>Randomisierung<br>- Alter 18-75 |              |           |                          |                 | Evidenzklasse 2 b<br><br>Alter als Subgruppen-<br>analyse enthalten |

#### Zusammenfassung der Daten:

##### Einsatz von Oxaliplatin

In einer gepoolten Analyse von 4 randomisierten Studien (Kolonkarzinome Stadium III) zeigten sich DFS und OS durch eine Oxaliplatinhaltige vs. FU-Therapie bei Patienten  $\geq 70$  Jahren signifikant verbessert (DFS HR 0.77 (95CI 0.62-0.95)  $p=0.014$ , OS 0.78 (95CI 0.61-0.99)  $p=0.045$ ), der Effekt war aber geringer als in der Gruppe  $< 70$  Jahren.

##### Sekundäranalysen von 3 randomisierten Studien:

Mosaik: kein Nutzen von FOLFOX vs. Inf. 5-FU/FS im DFS und OS bei Pat.  $\geq 70$  J. (Einschlussalter bis 75 J.)

NSABP C-07: kein Nutzen von FLOX vs. Bolus 5-FU im DFS und OS bei Pat.  $\geq 70$  J. (kein oberes Einschlussalter)

NO16968: geringer, nicht signifikanter Nutzen von CAPOX vs. Bolus 5-FU im DFS und OS auch bei Pat.  $\geq 70$  J. (kein oberes Einschlussalter)

##### Registerstudien:

In einer Registerstudie war das OS leicht und teilweise signifikant höher in der Oxaliplatingruppe bei Pat. 70-74 J.

In einer Registerstudie war das DFS minimal, das OS nicht höher (jeweils nicht signifikant) in der Oxaliplatingruppe bei Pat.  $\geq 70$  J.

In einer Registerstudie war das OS wenig und nicht signifikant höher in der Oxaliplatingruppe bei Pat.  $\geq 75$  J.

##### Einsatz von Capecitabine

Sekundäranalyse von 1 randomisierter Studie (X-ACT) vs. Bolus 5-FU im Stadium III: 5-J OS  $\geq 70$  J. Capecitabine vs. Bolus 5-FU 68.8% vs. 65.0% (HR 0,91 95%CI 0.65-1.26) (Einschlussalter bis 75 J.). In einer Registerstudie war für orales FU vs. Intravenöses 5-FU für Kolonkarzinome im Stadium II/III bei der Gruppe der  $\geq 70$  J. DFS und OS leicht aber nicht signifikant erhöht (DFS HR 1.14 (0.92-1.41), OS HR 1.13 (0.90-1.41)), für die Kolonkarzinome im Stadium III DFS ebenfalls leicht aber nicht signifikant erhöht HR 1.19 (95% CI 0.95-1.50).

12.1.5.2. **Schlüsselfrage: Wie ist der Einfluss eines nachgewiesenen Defekts des Mikrosatelliten-Reparatur-Systems (MSI) auf die Effektivität einer adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom?“**

**Suchstrategie**

Search colorectal cancer adjuvant chemotherapy and MSI

colorectal cancer adjuvant chemotherapy and MSI; Publication date keine Einschränkung; Suche 22.11.2015

Treffer 114

Eingeschlossen 12

Ausgeschlossen 102

Einschlusskriterien

Kolonkarzinom

Untersuchung des Mikrosatellitenmismatchreparatursystems

Vergleich adj. CTX vs. keine adj. CTX

DFS u./o. OS

Ausschlusskriterien

Keine Kontrollgruppe ohne adj. CTX

## Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention        | Kontrolle                 | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|---|---------------------|---------------------------|--|---|--|
| Des Guetz,<br>2009<br>[218]<br><br>Systematic<br>review +<br>Meta-Analyse | 7 Studien identifiziert<br>(2 RCT, 1 prospektive<br>Studie und 4 konsekutive<br>Patienten)<br>3690 Patienten (1345 Män-<br>ner, 1198 Frauen)<br>1777 Kolonkarzinome,<br>213 Rektum, 1700 keine<br>Angaben)<br>Alter: 65 J.<br><br>Einschlusskriterien<br>Patienten mit KRK und adj.<br>CTX und Informationen zu<br>MSI-Status<br>Literatursuche 1998-<br>2/2008 | Adj. CTX bei<br>MSI | Keine adj.<br>CTX bei MSI | OS oder RFS<br><br>MSI-Status als<br>prädiktiver Faktor<br>für eine<br>adjuvante<br>Chemo-therapie | OS<br>HR MSI CTX vs. keine CTX (6 Studien)<br>0.70 (0.44-1.09) p=0.86<br><br>RFS<br>HR MSI CTX vs. keine CTX (5 Studien)<br>0.96 (0.62-1.49)<br><br>RFS<br>HR MSS CTX vs. keine CTX<br>0.77 (0.68-0.87) p<0.001 | We found similar RFS for<br>treated and untreated<br>MSI-H patients showing<br>that MSI-H status, in<br>addition to being a good<br>prognostic factor is also<br>a predictive factor of non<br>response.<br><br>Evidenzstärke 2a<br><br>Nur 2 randomisierte<br>Studien, v.a. Fallserien<br>keine Unterscheidung<br>nach Stadium möglich. |
| Popat, 2005<br>[219]<br><br>Systematic<br>review +<br>gepoolte<br>Analyse | 32 Studien identifiziert<br>7642 Pat. davon 1277 mit<br>MSI. 13 Studien mit Pat.<br>mit Stadium II/III (2935<br>Pat., davon 508 MSI).<br><br>2 Studien untersuchten<br>Nutzen einer adj. CTX bei<br>MSI-Patienten (n=184)<br><br>Einschlusskriterien<br>Patienten mit KRK und<br>Informationen zu MSI-  | MSI                 | MSS                       | OS   | OS<br>HR MSI vs. MSS Stadium II/III<br>0.67 (0.58-0.78)<br><br>HR MSS adj. CTX vs. keine adj. CTX<br>0.72 (0.57-0.92)<br><br>HR MSI adj. CTX vs. keine adj. CTX<br>1.24 (0.72-2.14)                             | CRC with MSI have a<br>significantly better<br>prognosis compared to<br>those with intact MMR.<br>Additional studies are<br>needed to further define<br>the benefit of adj. CTX in<br>locally advanced tumors<br>with MSI<br><br>Evidenzstärke 3a  |



| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention                | Kontrolle                  | untersuchte<br>Endpunkte    | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|---|
|   | Status und OS<br>Literatursuche bis 11/2003   |                             |                            |                             |   | Geringe Fallzahl (nur 2 Studien zur adj. CTX)).   |
| Thomas, 2015<br>[220]<br><br>Retrospek-tive<br>Analyse einer<br>Datenbank | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenanzahl (n = 814)<br/>37% erhielten CTX,<br/>12% erhielten<br/>Radiotherapie<br/>MSI 77 Pat. (9.6%),<br/>27 erhielten CTX,<br/>50 erhielten keine CTX</li> <li>- Untersuchung des MMR-<br/>Status mit MSI-Testung<br/>(BAT 26, BAT 40)</li> <li>- Rekrutierungszeitraum<br/>1980-2003</li> <li>- 3 Krankenhäuser in<br/>Australien</li> <li>- Medianes Alter 71 J.</li> <li>- Medianes Follow-up 36.3<br/>Monate</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium III<br/>und Material für Analyse<br/>des MMR-Status vorhanden</li> <li>- Ausschlusskriterien:<br/>CTX mit FOLFOX</li> </ul> | Adj. CTX bei<br>MSI (5-FU)  | Keine adju.<br>CTX bei MSI | Cancer specific<br>survival | <p>5J-Cancer specific survival MSS<br/>HR 0.62 (0.47-0.81) p=0.0001</p> <p>5J-Cancer specific survival MSI<br/>HR 0.08 (0.02-0.27) p&lt;0.0001</p> <p>Vergleich CTX vs. kein CTX in der MSI-<br/>Gruppe<br/>Alter 65.4 vs. 75.1 (p&lt;0.0001)</p> | <p>These results suggest<br/>that survival benefit from<br/>5FU adjuvant<br/>chemotherapy for stage<br/>C CRC does not vary<br/>according to MSI-status.</p> <p>Evidenzstärke 3b</p> <p>Keine Randomisierung<br/>der CTX, deutliche<br/>Altersunterschiede<br/>zwischen CTX und 0CTX-<br/>Gruppe, so dass hohes<br/>Risiko für Bias, geringe<br/>Fallzahl, nur 5-FU CTX</p> |
| Kim 2015<br>[221]   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenanzahl (n = 860,<br/>85.8% erhielten CTX,<br/>dMMR 126 Pat. (14.7%),<br/>108 erhielten CTX,<br/>18 erhielten keine CTX</li> </ul>   | Adj. CTX<br>(vorwiegend FU) | Keine adju.<br>CTX         | DFS                         | <p>HR adj. CTX vs. keine adj. CTX<br/>alle Pat. 0.393 (95%CI 0.27-0.57)<br/>p&lt;0.0001</p> <p>pMMR 0.365 (0.24-0.55) p&lt;0.0001</p> <p>dMMR 0.557 (0.20-1.52) p=0.288</p>   | In patients treated with<br>adjuvant chemotherapy,<br>dMMR was not associated<br>with DFS and OS.   |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|--------------|-----------|--------------------------|---|---|
| Retrospek-tive<br>Analyse einer<br>Datenbank  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung des MMR-Status mit MLH1/MSH2-IHC</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1/2003-4/2008</li> <li>- 1 Krankenhaus in Südkorea</li> <li>- Medianes Alter gesamt 61</li> <li>- Medianes Follow-up 60.3 Monate.</li> <li>- Einschlusskriterien: Kolonkarzinom Stadium II und Material für Analyse des MMR-Status vorhanden</li> </ul> |              |           |                          | <p>OS adj. CTX vs. keine adj. CTX alle Pat. 0.255 (95%CI 0.17-0.40) p&lt;0.0001</p> <p>pMMR 0.242 (0.15-0.39) p&lt;0.0001</p> <p>dMMR 0.288 (0.09-0.90) p=0.033</p> | <p>Evidenzstärke 3b</p> <p>Retrospektive Analyse, dMMR-Gruppe signifikant jünger, OS in beiden Gruppen durch adj. CTX verbessert, DFS nicht?</p>  |
| Öhrling 2013<br>[222]<br><br>Retrospek-tive<br>Analyse einer<br>pros-pektiven<br>Studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 716 ) Stadium II 356, Stadium III 360 346 Pat. mit CTX, 370 ohne CTX MMRd 122 (Stadium II 75, Stadium III 67, 72 mit adj. CTX, 70 ohne adj. CTX)</li> <li>- Untersuchung des MMR-Status MLH1/MSH2 IHC</li> </ul> <p>Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium II+ III und Material für Analyse</p>             | OP + 5-FU    | OP        | OS                       | OS dMMR adj, CTX vs. keine adj. CTX: kein signifikanter Unterschied.  | <p>A combined instead of a single marker analysis of MMR status and TS expression can improve the prediction of response to 5-FU based CTX in stage III colon cancer</p> <p>Evidenzstärke 3b</p> <p>Retrospektive Analyse, keine numerische Angabe des Einflusses einer adj. CTX auf OS in der dMMR-Gruppe.</p> |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population  | Intervention   | Kontrolle  | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|---|--|--|--------------------------|---|---|
| Sinicrope 2011<br>[223]<br><br>Retrospek-tive<br>Analyse von<br>prospek-tiven<br>Studien     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 2141) Stadium II 778, Stadium III 1363) MSI 344 (Stadium II 163, Stadium III 180</li> <li>- Untersuchung des MMR-Status mit 1-11 Markern, IHC (900 Pat.) mit MLH1/MSH2 teilweise MSH6</li> <li>- Medianes Alter 62 J.</li> <li>- Einschlusskriterien: Kolonkarzinom Stadium II+ III und Material für Analyse des MMR-Status vorhanden</li> </ul>  | Adj. CTX mit 5-FU  | Keine adj. CTX                                   | Rezidivrate nach 5 J.    | 5J-Rezidivrate MSI adj. CTX vs. 0adj. CTX Stadium III 22 vs. 37% (p=0.036) Stadium II nur angegeben nicht signifikant   | <p>Patients with dMMR colon cancers have reduced rates of tumor recurrence, delayed TTR and improved survival, compared with pMMR colon cancers. Distant recurrences were reduced by 5-FU based adjuvant CTX in dMMR stage III tumors.</p> <p>Evidenzstärke 2b</p> <p>Retrospektive Analyse, große Fallzahl</p> |
| Sargent, 2010<br>[224]<br><br>Retrospek-tive<br>Analyse von<br>5 randomi-<br>sierten Studien | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 457) Stadium II 218, Stadium III 239 MSS 387 (Stadium II 174, Stadium III 213) MSI 70 (Stadium II 44, Stadium III 26</li> <li>- Untersuchung des MMR-Status bei 183 Pat. mit MSI-Testung, bei den übrigen IHC mit MLH1/MSH2</li> <li>- Medianes Follow-up 6.1 Jahre</li> <li>- Einschlusskriterien: Kolonkarzinom Stadium II + III und</li> </ul> | Adj. CTX mit 5-FU + Levamisol/Leucovorin aufgeteilt nach MSS/MSI-Patienten | Keine adj. CTX aufgeteilt nach MSS/MSI-Patienten | DFS                      | <p>DFS MS stabile Pat. CTX vs. keine CTX HR 0.67 (0.48-0.93) p=0.02</p> <p>DFS MS instabile Pat. CTX vs. keine CTX HR 1.10 (0.42-2.92) p=0.85</p> <p>DFS MS instabile Pat. im Stadium II HR 2.95 (1.02-8.54) p=0.04</p> <p>DFS MS instabile Pat im Stadium III HR 1.01 (0.41-2.51) p=0.98</p> | <p>These data support MMR status assessment for patients being considered for FU therapy alone.</p> <p>Evidenzstärke 2b</p> <p>Nur Daten zu 5-FU, kein FOLFOX, geringe Anzahl an MSI-Patienten</p>  |

| Referenz/<br>Studientyp                                 | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|--------------|-----------|--------------------------|---|---|
|   | Material für Analyse des MMR-Status vorhanden   |              |           |                          |   |   |
| Lanza 2006<br>[225]<br>Retrospektive<br>Analyse         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n=802, 441 Stadium II, 361 Stadium III)</li> <li>114 (15.9%) mit fehlender Expression von MLH1 (96) und MSH2 (18).</li> <li>- Single center Italien</li> <li>- HNPCC (nachgewiesene Mutation oder pos. Amsterdamkriterien)</li> <li>- 28 mit adj. CTX mit 5-FU, 69 ohne adj. CTX</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1/1986-12/1995</li> <li>- Medianes Alter 65 J.</li> <li>- Medianes Follow-up 93.9 Monate</li> <li>- Einschlusskriterien: Kolonkarzinom Stadium III und Material für Analyse des MMR-Status vorhanden</li> </ul> | Adj. CTX     | Nur OP    | OS                       | OS Stadium III und mismatch-repair deficiency (n=41)<br>kein Unterschied durch adj. CTX | MMR Status is a powerful prognostic indicator in colorectal cancer.<br><br>Evidenzklasse 3b<br><br>Retrospektive Analyse, geringe Fallzahl, Biasrisiko gegeben. |
| Jover 2006<br>[226]<br>Retrospektive<br>Register-studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl 754, 66 Patienten mit MMR Defekt (entweder MSI (BAT26) oder MLH1/MSH2 IHC)</li> </ul>  |              |           | OS                       | MMR-intakt adj. CTX vs. keine adj. CTX<br><br>OS<br>87.1% vs. 73.5% (p=0.0001)          | Benefit from 5-FU adjuvant chemotherapy depends on MMR status of tumours in patients with CRC. 5-FU adjuvant  |

| Referenz/<br>Studientyp                                       | Untersuchte Population   | Intervention      | Kontrolle      | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|--|-------------------|----------------|--------------------------|--|---|
|   | negativ), 505 Pat. mit Stadium II/III<br>- Rekrutierungszeitraum 11/2000-10-2001 in Spanien<br>- Medianes Alter MMR-intakt 70 J, MMR-defekt 68.8 J.<br>- Medianes Follow-up 721 d<br>- Einschlusskriterien :<br>alle neu diagnostizierten KRK in teilnehmenden Krankenhäusern      |                   |                |                          | DFS<br>73.9% vs. 64.0% (p=0.0004)<br>MMR-defekt adj. CTX vs. keine adj. CTX<br>OS<br>89.5% vs. 82.4% (p=0.4)<br>DFS<br>73.7% vs. 79.4% (p=0.9) | chemotherapy improves survival in patients with MMR competent tumours but this benefit from chemotherapy cannot be extended to patients with MMR deficient tumours.<br>Evidenzstärke 3<br>Nicht randomisiert. |
| De Vos tot Nederveen [227]<br>Retrospektive Registeranalyse   | - Patientenzahl (n = 97)<br>- HNPCC (nachgewiesene Mutation oder pos. Amsterdamkriterien)<br>- 28 mit adj. CTX mit 5-FU, 69 ohne adj. CTX<br>- Medianes Follow-up 4 Jahre<br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium III und Material für Analyse des MMR-Status vorhanden | Adj. CTX mit 5-FU | Keine adj. CTX | DFS                      | DFS nach 5 Jahren adj. CTX vs. keine adj. CTX 58% vs. 60%  | The 5-year survival of subjects treated with and without adjuvant 5-FU did not differ.<br>Evidenzstärke 3b<br>Retrospektive Analyse, nicht randomisiert, kleine Fallzahl, nur 5-FU als CTX                    |
| Ribic 2003 [228]<br>Retrospektive Analyse von random. Studien | - Patientenzahl (n = 570), MSI (2-11 Marker) 95<br>- 53 MSI-Pat. mit adj. CTX mit 5-FU<br>- Medianes Follow-up 7.4 J.<br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium II/III und Material für   | Adj. CTX mit 5-FU | Keine adj. CTX | OS                       | HR adj. CTX vs. keine adj. CTX<br>MSS 0.72 (95%CI 0.53-0.99), p=0.04<br>MSI 2.14 (95%CI 0.83-5.49) p=0.11                                      | FU adjuvant chemotherapy benefited patients with stage II or III colon cancer with MSS tumors but not those with tumors exhibiting MSI.   |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population  | Intervention          | Kontrolle         | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|---|-----------------------|-------------------|--------------------------|---|---|
|  | Analyse des MMR-Status<br>vorhanden   |                       |                   |                          |   | Evidenzstärke 2b<br>Retrospektive Analyse   |
| Elsaleh 2001<br>[229]<br>Retrospektive<br>Register-<br>analyse | - Patientenzahl (n = 876),<br>MSI-instabil (BAT 26) 63,<br>21 mit adj. CTX<br><br>- 266 mit adj. CTX mit 5-FU,<br>69<br><br>- Rekrutierungszeitraum<br>1986-1998 in Australien<br><br>- Medianes Follow-up 76<br>Monate<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium<br>III<br>und Material für<br>Analyse<br>des MMR-Status<br>vorhanden | Adj. CTX mit 5-<br>FU | Keine adj.<br>CTX | OS                       | OS von Pat. mit MSI, die adj. CTX erhalten<br>haben 19/21 | MSI along with other<br>molecular markers could<br>be used in the future for<br>a more refined selection<br>of CRC patients to receive<br>FU-based CTX<br><br>Evidenzstärke 3b<br>Retrospektive Analyse |

#### Zusammenfassung der Daten:

Limitierte Datenbasis. Retrospektive Analysen von prospektiven randomisierten Studien oder Registerauswertungen. Diagnose defektes Mismatch-Reparatur-System durch MSI u./o. Immunhistochemie (fast ausschließlich MSH1, MSH2). In 2 älteren Meta-Analysen kein Benefit durch adj. CTX mit 5-FU. Zum Stadium II übereinstimmend kein Benefit durch FU-haltige Therapie. Zum Stadium III widersprüchliche Daten. Einzelne Studien finden Benefit im DFS und OS, andere nicht. Die Analyse bezog sich auf CTX vs. keine CTX und daher auf 5-FU. Zu Oxaliplatin fand sich in der MOSAIC-Studie ein Benefit im Vergleich zu 5-FU im Stadium III auch für dMMR-Patienten.

Bewertung: Eingeschränkte Datenlage. Nutzen einer adj. CTX im Stadium II nicht erwiesen, was aufgrund der guten Prognose bei dMMR-Patienten nicht überrascht. Im Stadium III ist die Datenlage nicht einheitlich, so dass m.E. hier eine adj. CTX mit FOLFOX empfohlen werden kann.

### 12.1.5.3. **Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert von FOLFOX und Fluoropyrimidinen in der adjuvanten Therapie von Stadium II Kolonkarzinomen?**

#### **Suchstrategie**

KCE-Report und

Einschlusskriterien:

- Kolonkarzinom im Stadium II
- adjuvante Therapie mit Oxaliplatin oder oralem FU haltigem Protokoll
- Vergleichsgruppe mit FU
- > 100 Patienten eingeschlossen

- Ausschlusskriterien
- Einschluss von Rektumkarzinompatienten
- Keine Angaben zu Überlebensraten

Search 01.10.2015

#1 Colon carcinoma and #adjuvant therapy and # stage 2 or stage II and #FOLFOX and #Fluoropyrimidinen

Treffer 28

Eingeschlossen 3

Ausgeschlossen 25

#### **Evidenztabelle**

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |                     |  |  |  |      |      |                       |   |
|--|--|--|---|---|---|--|---------------------|--|--|--|------|------|-----------------------|---|
| Tournigand<br>2012 [215]<br><br>Retrospektive<br>Analyse einer<br>prospektiven<br>randomisier-ten<br>Studie (MOSAIC) | - Patientenzahl gesamt<br>=2246<br>- Patientenzahl Stadium II<br>899 (330 niedriges<br>Risiko,<br>569 hohes Risiko)<br>- Patientenzahl mit Alter<br>70-75 J. =315<br>- Patienten mit Alter 70 -<br>75 J. und Stadium III<br>=190<br><br>Einschlusskriterien:<br>- Kolonkarzinom Stadium<br>II<br>oder III und R0-<br>Resektion<br>- Alter 18-75<br>- hohes Risiko Stadium II<br>T4, Tumorperforation,<br>Ileus, niedriges Grading,<br>venöse Infiltration,<br>< 10 LK untersucht | Gabe einer adj.<br>CTX mit<br>FOLFOX4<br>(12 Zyklen)   | Gabe einer<br>adj. CTX mit<br>5-FU/ FS<br>infusional<br>(12 Zyklen)   | 3. Nutzen von<br>FOLFOX4 im<br>Stadium II<br>5J. DFS, TTR,<br>6J OS<br><br>4. Nutzen von<br>FOLFOX bei<br>Pat. 70-75 J. | Ad 1.<br>Hazard ratio Stadium II gesamt<br>DFS 0.84 (95% CI 0.62-1.14)<br>TTR 0.70 (95% CI 0.49-0.99)<br>OS 1.00 (95% CI 0.70-1.41)<br><br>Hazard ratio Stadium II hohes Risiko<br>DFS 0.72 (95% CI 0.51-1.01)<br>TTR 0.62 (95% CI 0.41-0.92)<br>OS 0.91 (95% CI 0.61-1.36)<br><br>Ad 2.<br>Hazard ratio Stadium II und III<br>DFS 0.93 (95% CI 0.64-1.35)<br>TTR 0.72 (95% CI 0.47-1.11)<br>OS 1.10 (95% CI 0.73-1.65)<br><br>Hazard ratio Stadium III<br>DFS 0.98 (95% CI, 0.62-1.56)<br><br>Kein Nutzen einer adj. FOLFOX4-<br>Therapie bei Pat. > 69 J. | The results of these<br>subset analyses<br>show no statistically<br>significant benefit<br>(OS and DFS) for the<br>addition of<br>oxaliplatin to FL as<br>adjuvant treatment<br>of either stage II or<br>elderly patients.<br><br>Evidenzklasse 2b<br><br>Retrospektive<br>Subklassenanalyse,<br>kleine Fallzahlen<br>insbesondere für<br>Stadium II |                     |  |  |  |      |      |                       |   |
| Yothers 2011<br>[216]<br><br>Prospektive<br>randomisierte<br>Studie (NSABP C-<br>07)                                 | - Patientenzahl gesamt<br>2.409 (FULV 1.245,<br>FLOX 1.247)<br>- 29% Stadium II<br>- Pat. mit Alter > 64<br>(31.1/33.0%)<br><br>- Rekrutierungszeitraum<br>2/2000-11/2002  | FLOX<br>(Oxaliplatin 85<br>mg/m <sup>2</sup> + FULV<br>Tag 1, 15 und<br>29) für 24<br>Wochen | FS 500<br>mg/m <sup>2</sup> 2 h +<br>5-FU 500<br>mg/m <sup>2</sup> Bolus<br>+ (FULV) 1 x<br>wöchent-lich<br>für<br>6 Wo., | 4. OS<br>5. DFS<br>6. Einfluss des<br>Patienten-<br>alters  | Ad 1.<br>OS<br><br><table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium</th> <th colspan="3">OS nach 5 Jahren(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>FULV</td> <td>FLOX</td> <td>Unter-<br/>schie-<br/>d</td> </tr> </tbody> </table>   | Stadium  | OS nach 5 Jahren(%) |  |  |  | FULV | FLOX | Unter-<br>schie-<br>d | Overall the addition<br>of oxaliplatin to<br>FULV has not been<br>proven to extend OS<br>in this trial but the<br>DFS effect remained<br>strong. Unplanned<br>subset analyses |
| Stadium  | OS nach 5 Jahren(%)  |  |   |   |   |  |                     |  |  |  |      |      |                       |   |
|  | FULV   | FLOX   | Unter-<br>schie-<br>d   |   |   |  |                     |  |  |  |      |      |                       |   |



| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population   | Intervention | Kontrolle                                   | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
|-------------------------|--|--------------|---|--------------------------|---|--|----------|------|-----|-----|----------|------|-----|---------|----------------------|--|--|--|----------|------|------------------|----|----------|------|-----|-----|----------|------|-----|-------|---------------------|--|--|--|------|------|------------------|------|------|------|-----|---|
|                         | - Medianes Alter 59 J.<br>- median follow-up 8 Jahre<br>Einschlusskriterien:<br>- Kolonkarzinom Stadium<br>II<br>oder III und R0-<br>Resektion |              | Wiederho-<br>lung Woche<br>8 , 24<br>Wochen |                          | <table border="1"> <tr> <td>II</td> <td>89.<br/>6</td> <td>89.7</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>73.<br/>8</td> <td>76.5</td> <td>2.7</td> </tr> </table> <p>Ad 2.<br/>DFS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadium</th> <th colspan="3">DFS nach 5 Jahren(%)</th> </tr> <tr> <td></td> <th>FUL<br/>V</th> <th>FLOX</th> <th>Unter-<br/>schied</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>II</td> <td>80.<br/>1</td> <td>82.1</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>57.<br/>8</td> <td>64.4</td> <td>6.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ad 3.<br/>OS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th colspan="3">OS nach 5 Jahren(%)</th> </tr> <tr> <td></td> <th>FULV</th> <th>FLOX</th> <th>Unter-<br/>schied</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 70</td> <td>78.8</td> <td>81.8</td> <td>3.1</td> </tr> </tbody> </table> | II   | 89.<br>6 | 89.7 | 0.1 | III | 73.<br>8 | 76.5 | 2.7 | Stadium | DFS nach 5 Jahren(%) |  |  |  | FUL<br>V | FLOX | Unter-<br>schied | II | 80.<br>1 | 82.1 | 2.0 | III | 57.<br>8 | 64.4 | 6.6 | Alter | OS nach 5 Jahren(%) |  |  |  | FULV | FLOX | Unter-<br>schied | < 70 | 78.8 | 81.8 | 3.1 | suggest e significant<br>OS effect of<br>oxaliplatin in<br>patients younger<br>than age 70.<br>Evidenzklasse 2b<br>Retrospektive<br>Untergruppenanalyse |
| II                      | 89.<br>6   | 89.7         | 0.1   |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
| III                     | 73.<br>8   | 76.5         | 2.7   |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
| Stadium                 | DFS nach 5 Jahren(%)   |              |   |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
|                         | FUL<br>V   | FLOX         | Unter-<br>schied                            |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
| II                      | 80.<br>1   | 82.1         | 2.0   |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
| III                     | 57.<br>8   | 64.4         | 6.6   |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
| Alter                   | OS nach 5 Jahren(%)  |              |   |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
|                         | FULV   | FLOX         | Unter-<br>schied                            |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |
| < 70                    | 78.8   | 81.8         | 3.1   |                          |   |  |          |      |     |     |          |      |     |         |                      |  |  |  |          |      |                  |    |          |      |     |     |          |      |     |       |                     |  |  |  |      |      |                  |      |      |      |     |   |

| Referenz/<br>Studientyp                              | Untersuchte Population  | Intervention   | Kontrolle   | untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
|--|---|--|---|-----------------------|---|---|------------------------|------|------|------|-------|--------------|-------|-------|--|-----|------|------|------|------|--|
|  |   |  |   |                       | <table border="1"> <tr> <td>&gt; 70</td> <td>76.3</td> <td>71.6</td> <td>-4.7</td> </tr> </table>   | > 70                                      | 76.3                   | 71.6 | -4.7 |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
| > 70   | 76.3  | 71.6   | -4.7  |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
|  |   |  |   |                       | <table border="1"> <tr> <th rowspan="2">Alter</th> <th colspan="3">DFS nach 5 Jahren(%)</th> </tr> <tr> <th>FULV</th> <th>FLOX</th> <th>Unter-schied</th> </tr> <tr> <td>&lt; 70</td> <td>64.7</td> <td>70.7</td> <td>3.1</td> </tr> <tr> <td>&gt; 70</td> <td>76.3</td> <td>71.6</td> <td>-4.7</td> </tr> </table> | Alter                                     | DFS nach 5 Jahren(%)   |      |      | FULV | FLOX  | Unter-schied | < 70  | 64.7  | 70.7   | 3.1 | > 70 | 76.3 | 71.6 | -4.7 |  |
| Alter  | DFS nach 5 Jahren(%)  |  |   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
|  | FULV  | FLOX   | Unter-schied  |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
| < 70   | 64.7  | 70.7   | 3.1   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
| > 70   | 76.3  | 71.6   | -4.7  |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
|  |   |  |   |                       | <p>Grad 4/5-Toxizität</p> <table border="1"> <tr> <th rowspan="2">Alter</th> <th colspan="2">Grad 4/5-Toxizität (%)</th> </tr> <tr> <th>FULV</th> <th>FLOX</th> </tr> <tr> <td>&lt; 70</td> <td>9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>&gt; 70</td> <td>13</td> <td>20</td> </tr> </table>                               | Alter                                     | Grad 4/5-Toxizität (%) |      | FULV | FLOX | < 70  | 9            | 10    | > 70  | 13   | 20  |      |      |      |      |  |
| Alter  | Grad 4/5-Toxizität (%)  |  |   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
|  | FULV  | FLOX   |   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
| < 70   | 9   | 10   |   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
| > 70   | 13  | 20   |   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
| Lembersky 2006<br>[230]<br>Prospektive randomisierte | Patientenzahl gesamt 1.608 (FU iv 803, UFT 805)<br>- 47% Stadium II<br>- Pat. mit Alter > 64 (31.1/33.0%) | LV 500 mg/m <sup>2</sup> 2h + 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> Bolus 1 x wöchentlich für 6 Wochen, dann 2 Wochen | UFT 300 mg/m <sup>2</sup> /d Leukovorin 90 mg/d täglich für 4 Wo., dann 1 Woche Pause | 1. DFS<br>2. OS       | <table border="1"> <tr> <td colspan="3">5J. OS</td> </tr> <tr> <td></td> <td>FULV</td> <td>UFTLV</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>78.7%</td> <td>78.5%</td> </tr> </table>   | 5J. OS                                    |                        |      |      | FULV | UFTLV | Gesamt       | 78.7% | 78.5% | UFT+LV achieved similar DFS and OS when compared with an intravenous, weekly, bolus FU+LV regimen. The two regimens were |     |      |      |      |      |  |
| 5J. OS   |   |  |   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
|  | FULV  | UFTLV  |   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |
| Gesamt   | 78.7%   | 78.5%  |   |                       |   |   |                        |      |      |      |       |              |       |       |  |     |      |      |      |      |  |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population  | Intervention            | Kontrolle       | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse    |       |       | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|-------------------------|---|-------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------|-------|-------|--|
| Studie<br>NSABP C-06    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rekrutierungszeitraum 2/1997-3/1999</li> <li>- Medianes Alter 59 J.</li> <li>- median follow-up 62.3 Monate</li> </ul> Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kolonkarzinom Stadium II oder III und R0-Resektion</li> </ul> | Pause,<br>insgesamt 3 x | insgesamt<br>5x |                          | Stadium II         | 87.0% | 88.4% | equitoxic and generally well tolerated.<br><br>Evidenzklasse 2b<br><br>Kombination aus Stadium II und III aber getrennte Auswertungen für beide Stadien. Bolus 5-FU nicht mehr Standard. |
|                         |   |                         |                 |                          | Stadium III        | 71.5% | 69.9% |  |
|                         |   |                         |                 |                          | 5J DFS             |       |       |  |
|                         |   |                         |                 |                          |                    | FULV  | UFTLV |  |
|                         |   |                         |                 |                          | Gesamt             | 68.2% | 74.5% |  |
|                         |   |                         |                 |                          | Grad 3/4 Toxizität |       |       |  |
|                         |   |                         |                 |                          |                    | FULV  | UFTLV |  |
|                         |   |                         |                 |                          | Gesamt             | 37.8% | 38.2% |  |

#### Zusammenfassung der Daten:

##### Einsatz von Oxaliplatin

2 prospektive Studien ohne Nutzen für Stadium II Patienten. Bei Stadium II Patienten mit hohem Risiko ergab eine Subgruppenanalyse der MOSAIC-Studie eine nichtsignifikante Verbesserung des DFS (0.72 (95% CI 0.51-1.01)) und keinen Einfluss auf das OS (0.91 (95% CI 0.61-1.36)).

##### Einsatz von oralen Fluopyrimidinen

Eine prospektive Studie zum Einsatz von Uracil und Tegafur vs. Bolus 5-FU untersuchte eine Mischung aus Stadium II und III Patienten. Für beide Untergruppen fand sich kein signifikanter Unterschied der beiden Regime. Für Capecitabine mono gibt es nur Studien zum Einsatz im Stadium III.



#### 12.1.5.4. Schlüsselfrage: Wie ist der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie vor (oder nach) Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom?

##### Suchstrategie

##### Einschlusskriterien:

- Rektumkarzinom
- neoadjuvante Chemotherapie + Radiochemotherapie
- Vergleich mit alleiniger Radiochemotherapie
- > 50 Patienten

##### Ausschlusskriterien:

- Beobachtungskohorten ohne Vergleichsgruppe

Suche 29.05.2016

Search

((rectal or rectum) and (neoplasm or cancer) and neoadjuvant chemotherapy and radiochemotherapy)

Ohne Zeiteinschränkung, englisch oder deutsch,

Treffer 208

Eingeschlossen 2

##### Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle  | untersuchte<br>Endpunkte                 | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|--|--|--|--|--|--|
| Garcia-Aguilar<br>2015<br>[231]<br>Prospektive<br>Phase 2 Studie | - Patientenzahl gesamt 292<br>(Gruppe 1 71 (Analyse<br>60), Gruppe 2 74 (67),<br>Gruppe 3 71 (67),<br>Gruppe 4 76 (65))<br>- 17 Zentren in<br>USA/Kanada<br>- Rekrutierungszeitraum<br>3/2004-11/2012<br>- Medianes Alter 56/58 J. | Radiochemo-<br>therapie (54.4<br>Gy +FU 225<br>mg/m <sup>2</sup> iv<br>während der<br>Bestrahlung) | Radiochemoth-<br>era-pie (54.4<br>Gy +FU 225<br>mg/m <sup>2</sup> iv<br>während der<br>Bestrah-lung) | Pathologic<br>complete<br>response (pCR) | Proportion of patients completing all<br>planned cycles of mFOLFOX6:<br>Gruppe 2 82%, Gruppe 3 81%, Gruppe<br>4 77% (p=0.50)<br><br>Anteil pCR<br><br>Gruppe 1           18% (95%CI 19-<br>42) | Delivery of<br>mFOLFOX6 after<br>chemoradiation and<br>before total<br>mesorectal excision<br>has the potential to<br>increase the<br>proportion of<br>patients eligible for |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population   | Intervention  | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   |                                    | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |  |
|--|--|---|---|---|---|------------------------------------|---|--|
|  | - Einschlusskriterien:<br>- Rektumkarzinom<br>Stadium II/III<br>- < 12 cm von der<br>Anokutanlinie   | FOLFOX6 (FS<br>200/400<br>mg/m <sup>2</sup> ,<br>Oxaliplatin<br>85 mg/m <sup>2</sup> ,<br>Bolus 5-FU 400<br>mg mg/m <sup>2</sup> Tag<br>1, danach 2400<br>mg/m <sup>2</sup> )<br>2 Zyklen<br>Gruppe 3:<br>FOLFOX6<br>4 Zyklen<br>FOLFOX6<br>6 Zyklen<br>Resektion 3-4<br>Wochen nach<br>Abschluss der<br>FOLFOX6-<br>Therapie |   |   | Gruppe 2<br>25% (95%CI 16-<br>37)<br><br>Gruppe 3<br>30% (95%CI 19-<br>42)<br><br>Gruppe 4<br>38% (95%CI 27-<br>51)<br><br>p= 0.0036<br>Rate Grade3/4 Events durch FOLFOX |                                    | less invasive<br>treatment strategies;<br>this strategy is being<br>tested in phase 3<br>clinical trials.<br><br>Evidenzstärke 2b<br>nicht randomisiert |  |
| Fernandez-<br>Martos 2015<br>[232]<br><br>Prospektive<br>randomisierte<br>Phase II Studie<br>(GCR-3) | - Patientenzahl gesamt<br>108, Arm A 52, Arm B<br>56<br><br>- 14 Zentren in Spanien<br><br>- Rekrutierungszeitraum<br>5/2006-12/2007<br><br>- Medianes Follow-up 69.5<br>Monate<br><br>- Medianes Alter 60/62 J.<br><br>- Einschlusskriterien:<br>- Rektumkarzinom | Arm A<br><br>Radiatio 50.4 Gy<br>+<br>Capecitabine<br>825 mg/m <sup>2</sup> 2x<br>täglich<br>5 Tage/Woche<br>während der<br>Radiatio +<br>Oxaliplatin   | Arm B<br><br>Capecitabine<br>2,000 mg/m <sup>2</sup><br>für 14 d,<br>gefolgt von<br>1 Woche Pause<br>+ Oxaliplatin<br>130 mg/m <sup>2</sup> | Pathologic<br>complete<br>response (pCR)<br><br>Lokalrezidivrate<br>(LR)<br><br>Fernmetastasen<br>(DM)<br><br>DFS | pCR<br>5J-DFS<br>5J-OS<br>LR  | Arm A<br>13.5%<br>64%<br>78%<br>2% | Arm B<br>14.3%<br>62%<br>75%<br>5%  | Both treatment<br>approaches yield<br>similar outcomes.<br>Given the lower<br>acute toxicity and<br>improved<br>compliance with<br>induction CT<br>compared with<br>adjuvant CT, |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle  | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse |       | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |  |
|---|---|---|--|--------------------------|-----------------|-------|--|--|
| (s. auch<br>Fernandez-<br>Martos 2010)<br><br>[233]   | Stadium II/III<br>- < 12 cm von der<br>Anokutanlinie<br>- 18-75 Jahre | 50 mg/m <sup>2</sup> 1 x<br>wöchentlich 5<br>für 5 Wochen<br><br>OP 5-6 Wochen<br>nach Abschluss<br>der Bestrahlung<br><br>Postoperativ<br><br>Capecitabine<br>2,000 mg/m <sup>2</sup><br>für 14 d, gefolgt<br>von 1 Woche<br>Pause +<br>Oxaliplatin 130<br>mg/m <sup>2</sup> Tag 1<br>4 Zyklen | Tag 1<br>4 Zyklen<br><br>Radiatio 50.4<br>Gy +<br>Capecitabine<br>825 mg/m <sup>2</sup> 2x<br>täglich 5<br>Tage/Woche<br>während der<br>Radiatio +<br>Oxalipatin 50<br>mg/m <sup>2</sup> 1 x<br>wöchentlich 5<br>für 5 Wochen<br><br>OP 5-6<br>Wochen nach<br>Abschluss der<br>Bestrahlung | OS                       | DM              | 21%   | 23%  | integrating effective<br>systemic therapy<br>before CRT and<br>surgery is a<br>promising strategy<br>and should be<br>examined in phase III<br>trials<br><br>Evidenzstärke 2b<br><br>Kleine Fallzahl |
| Ergebnisse jeweils nicht significant.<br><br>In Arm B erhielten 76% adjuvante<br>Therapie.<br><br>Grad 3/ 4 Toxizitäten |   |   |  |                          | Arm<br>A        | Arm B |  |  |
| Präoper-<br>ativ  |   |   |  |                          | 29%             | 23%   |  |  |
| Postope-<br>rativ*  |   |   |  |                          | 54%             | 19%   |  |  |
| *p=0.0004<br><br>Compliance mit CTX<br>(neoadj./adjuvant)   |   |   |  |                          | Arm A           | Arm B |  |  |
| > 3<br>Zyklen   |   |   |  |                          | 57%             | 94%   |  |  |
| p=0.0001  |   |   |  |                          |                 |       |  |  |

Zusammenfassung der Daten: 2 prospektive Studien. In einer kleinen Studie aus Spanien wird durch Gabe einer Chemotherapie zusätzlich zur Radiochemotherapie präoperativ statt adjuvant die Rate an Patienten, die die CTX erhalten erhöht ohne Einfluss auf Lokalrezidivrate, Fernmetastasen oder OS. In einer weiteren Studie wird durch eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie nach Radiochemotherapie die Rate an kompletter Remission erhöht.

Bewertung: Interessanter Ansatz, der durch randomisierte Studien weiter untersucht werden sollte.



**12.1.5.5. Schlüsselfrage: Welcher zeitliche Abstand sollte zwischen Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie oder der Kurzzeit-Radiotherapie und der Operation eingehalten werden?**

**Suchstrategie**

**Einschlusskriterien:**

- Rektumkarzinom
- neoadjuvante Radiochemotherapie/Radiotherapie
- Vergleich verschiedener Intervalle bis zur Operation
- Meta-Analyse oder Systematic review

Suche 29.05.2016

Search

((rectal or rectum) and (neoplasm or cancer) and neoadjuvant and (radiotherapy or chemoradiotherapy) and (timing or time and interval) and surgery)

Ohne Zeiteinschränkung, englisch oder deutsch,

Treffer 611

Eingeschlossen 4 (+ 2 randomisierte Studien zur Frage OP-Zeitpunkt nach 5x5 Gy)

**Evidenztabelle**

| Referenz/<br>Studientyp                | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle              | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |                   |   |                        |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |
|--|---|---|------------------------|--------------------------|--|--|-------------------|---|------------------------|--|----|--------|----------------|---------|---------|---|--------|---|---|------|-----------|---------|---|---------|-----|------|------|-----------|---------|---|---------|-----|------|------|-----------|---------|---|----------|----|------|------|-----------|----------|---|---------|---|---|------|-----------|----------|---|----------|----|------|------|-----------|--|
| Wang 2016<br>[234]<br><br>Meta-Analyse | - 15 retrospektive Kohortenstudien (4431 Patienten)<br><br>- Literatursuche bis 2/2015<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Rektumkarzinom<br>neoadjuvante Radiochemotherapie<br>Angabe pCR<br>Angabe verschiedener | Langzeit Bestrahlung gefolgt von Operation nach einem Intervall |                        | pCR                      | pCR-Rate 8.3% bis 28.0%<br><br><small>Table 3: Meta-analysis of pCR rate according to time intervals.</small><br><table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Time intervals</th> <th rowspan="2">Number of studies</th> <th rowspan="2">Longer time intervals (n)/shorter intervals (n)</th> <th colspan="2">Test for heterogeneity</th> <th rowspan="2">RR</th> <th rowspan="2">95% CI</th> </tr> <tr> <th>I<sup>2</sup></th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 weeks</td> <td>1</td> <td>309/98</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.67</td> <td>0.40-1.12</td> </tr> <tr> <td>6 weeks</td> <td>5</td> <td>640/448</td> <td>28%</td> <td>0.23</td> <td>1.03</td> <td>0.78-1.42</td> </tr> <tr> <td>7 weeks</td> <td>5</td> <td>630/779</td> <td>25%</td> <td>0.26</td> <td>1.45</td> <td>1.18-1.78</td> </tr> <tr> <td>8 weeks</td> <td>6</td> <td>3568/698</td> <td>0%</td> <td>0.92</td> <td>1.49</td> <td>1.15-1.92</td> </tr> <tr> <td>10 weeks</td> <td>1</td> <td>770/543</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.83</td> <td>0.65-1.06</td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>2</td> <td>493/1350</td> <td>0%</td> <td>0.41</td> <td>0.81</td> <td>0.60-1.08</td> </tr> </tbody> </table><br><small>CI, confidence interval.</small> | Time intervals                               | Number of studies | Longer time intervals (n)/shorter intervals (n) | Test for heterogeneity |  | RR | 95% CI | I <sup>2</sup> | P value | 5 weeks | 1 | 309/98 | — | — | 0.67 | 0.40-1.12 | 6 weeks | 5 | 640/448 | 28% | 0.23 | 1.03 | 0.78-1.42 | 7 weeks | 5 | 630/779 | 25% | 0.26 | 1.45 | 1.18-1.78 | 8 weeks | 6 | 3568/698 | 0% | 0.92 | 1.49 | 1.15-1.92 | 10 weeks | 1 | 770/543 | — | — | 0.83 | 0.65-1.06 | 12 weeks | 2 | 493/1350 | 0% | 0.41 | 0.81 | 0.60-1.08 | Performing surgery 7-8 weeks after the end of NCRT results in the highest chance of achieving pCR.<br><br>Increasing the interval prior to surgical intervention alone has |
| Time intervals                         | Number of studies   | Longer time intervals (n)/shorter intervals (n)                 | Test for heterogeneity |                          | RR   |  |                   |   | 95% CI                 |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |
|  |   |   | I <sup>2</sup>         | P value                  |  |  |                   |   |                        |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |
| 5 weeks                                | 1   | 309/98  | —                      | —                        | 0.67   | 0.40-1.12                                    |                   |   |                        |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |
| 6 weeks                                | 5   | 640/448   | 28%                    | 0.23                     | 1.03   | 0.78-1.42                                    |                   |   |                        |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |
| 7 weeks                                | 5   | 630/779   | 25%                    | 0.26                     | 1.45   | 1.18-1.78                                    |                   |   |                        |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |
| 8 weeks                                | 6   | 3568/698  | 0%                     | 0.92                     | 1.49   | 1.15-1.92                                    |                   |   |                        |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |
| 10 weeks                               | 1   | 770/543   | —                      | —                        | 0.83   | 0.65-1.06                                    |                   |   |                        |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |
| 12 weeks                               | 2   | 493/1350  | 0%                     | 0.41                     | 0.81   | 0.60-1.08                                    |                   |   |                        |  |    |        |                |         |         |   |        |   |   |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |         |     |      |      |           |         |   |          |    |      |      |           |          |   |         |   |   |      |           |          |   |          |    |      |      |           |  |

| Referenz/<br>Studientyp                     | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|---|-----------|--|--|---|
|   | Intervalle zwischen<br>Radiochemotherapie<br>und Operation  |   |           |  |  | no impact on long-<br>term survival.<br><br>Evidenzstärke 3a  |
| Petrelli 2016<br>[235]<br>Meta-Analyse      | - 13 Studien<br>(3584 Patienten)<br>- Literatursuche bis 5/2013<br>- Einschlusskriterien:<br>Rektumkarzinom<br>neoadjuvante<br>Radiochemotherapie<br>Angabe pCR<br>Angabe Intervall<br>zwischen<br>Radiochemotherapie<br>und Operation (≥6-8<br>Wochen)<br>> 10 Patienten<br>- Ausschlusskriterien:<br>nur RTX<br>Kurzzeitbestrahlung | Langzeit<br>Bestrahlung +<br>Chemo-therapie<br>gefolgt von<br>Operation nach<br>einem Intervall |           | pCR<br>OS<br>DFS<br>R0-Resektions-rate<br>Sphinkter-erhalt<br>Komplika-tionen  | Intervall > 6-8 Wochen Intervall<br>pathologic complete response (pCR)<br>Rate<br><br>6-8 Wochen > 6-8 Wochen<br><br>13.7% 19.5%<br><br>RR = 1.42 (95%CI 1.19-1.68) p<0.0001<br><br>OS, DFS, R0-Resektionen,<br>Sphinktererhalt und Komplikationen<br>vergleichbar in beiden Gruppen | A longer waiting<br>interval (more than<br>the classical 6-8<br>weeks) from the end<br>of preoperative CRT<br>increases the rate of<br>pCR by 6% in rectal<br>cancer, with similar<br>outcomes and<br>complication rates<br><br>Evidenzstärke 3a<br><br>Retrospective<br>Analysen, keine<br>randomisierten<br>Studien |
| Bujko 2014<br>[236]<br>Systematic<br>review | - 16 Studien identifiziert,<br>4 randomisiert, 5<br>Phase II, 7<br>retrospektive Studien<br>10 Studien zu 5x5 +<br>verzögerte OP (1343<br>Pat.)<br>6 Studien zu 5x5 +<br>neoadj. Chemotherapie<br>(224 Pat.)  |   |           | Pathologic<br>complete response<br>(pCR)<br><br>Circum-ferential<br>resection margin<br>(CRM)<br><br>Perioperative<br>Metastasen | 5x5Gy umgehende vs. spätere OP<br>akute Tox.<br>4.2% niedriger<br>postop. Komplikationen<br>13% höher<br>pCR Rate<br>1-12% in späterer OP-Gruppe<br>21-26% in RTX + Chemotherapiegruppe  | Evidence showed that<br>5x5 Gy with delayed<br>surgery can be used<br>routinely for the<br>management of<br>elderly patients who<br>are unfit for<br>chemotherapy in case<br>of "unresectable"  |

| Referenz/<br>Studientyp                               | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|---|-----------|---------------------------|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Literatursuche bis 2/2014</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Rektumkarzinom<br/>Kurzzeit Radiotherapie<br/>(5x5 Gy)</li> </ul>  |   |           | Grad $\frac{3}{4}$ Tox.   | Sphinktererhalt, R0-Resektionsrate<br>kein Unterschied<br>Lokalrezidivrate und OS<br>wenig Daten  | <p>cancer or early cancer prior to local excision. Short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy is a promising treatment that can be used routinely for potentially resectable stage IV disease</p> <p>Evidenzstärke 3b</p> <p>Sehr heterogene Studien</p>                   |
| <p>Foster 2013<br/>[237]</p> <p>Systematic review</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 Studien identifiziert, 1 randomisiert, 1 prospektiv nichtrandomisiert, 13 Beobachtungsstudien</li> <li>- 3 Studien mit RTX, 12 Studien mit CRTX, 12 Studien mit TME</li> <li>- Literatursuche 1995-9/2012</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Rektumkarzinom<br/>neoadjuvante Langzeit-Radiotherapie<br/>verschiedene Intervalle zur Operation</li> </ul> | Langzeit Bestrahlung gefolgt von Operation nach einem Intervall |           | Pathologisches Ansprechen | <p>Intervalle zwischen &lt;5d und &gt;12 Wochen</p> <p>4/7 Studien zeigten signifikant höhere Raten an pCR</p> <p>3/8 Studien zeigten vermehrtes Downstaging</p> <p>Keine höheren Raten an Komplikationen, Sphinktererhalt oder Lokalrezidive und Überleben.</p> <p>1 Studie mit Angaben zu Quality of Life</p> | <p>There is limited evidence to support decisions regarding when to resect rectal cancer following chemoradiotherapy. There may be benefits in prolonging the interval between chemoradiotherapy and surgery beyond the 6-8 weeks that is commonly practiced.</p> <p>Evidenzklasse 3a</p> |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention   | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte                             | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|--|---|--|--|---|
|   | - Ausschlusskriterien:<br>Kurzzeitradiotherapie<br>(5x5Gy)  |  |   |  |  | Heterogene Regime<br>mit unterschiedlichen<br>Zeitintervallen   |
| Pettersson<br>2015<br>[238]<br>Retrospek-tive<br>Analyse einer<br>randomisier-<br>ten Phase III<br>Studie<br>Stockholm III<br>Trial | - Patientenzahl (n = 545,<br>270 OP <7d, 275 OP 4-<br>8 Wochen nach RTX)<br>- Rekrutierungszeitraum<br>10/1998-11/2010<br>- Multicenter Studie<br>Schweden<br>- Medianes Alter 67 J.<br>- Einschlusskriterien:<br>primär resektable<br>Rektumkarzinom <15<br>cm   | Präoperative<br>Radiatio mit<br>5x5Gy + OP 1-<br>7d danach | Präopera-tive<br>Radiatio mit<br>5x5Gy + OP<br>4-8 Wochen<br>danach | Rate kompletter<br>pathologischer<br>Remission (cPR) | Arm B vs. A<br>Rate an cPR 11.8 vs 1.7%; p =0.001<br>Dworak grade 4 Tumor Regression<br>10.1 vs. 1.7%; p <0.001)<br>Positiver CRM 6 vs. 6,5%   | Short-course RT<br>induces tumour<br>downstaging if<br>surgery is performed<br>after an interval of 4-<br>8 weeks.<br>Evidenzklasse 1b<br>Retrospektive Analyse<br>des Materials.   |
| Pach 2012<br>[239]<br>Randomisierte<br>Studie   | - Patientenzahl (n = 154,<br>77 Pat. OP 7-10d nach<br>RTX, 77 Pat. 77 OP 4-5<br>Wochen nach RTX)<br>Anteil mit adj. CTX<br>68.8%, 66.2%)<br>- Rekrutierungszeitraum<br>1999-2006<br>- Monocenter Studie Polen<br>- Medianes Alter 61/62 J.<br>- Medianes Follow-up<br>60.3 Monate.<br>- Einschlusskriterien:<br>primär resektable<br>Rektumkarzinom <15<br>cm | Präoperative<br>Radiatio mit<br>5x5Gy + OP<br>7-10d danach | Präopera-tive<br>Radiatio mit<br>5x5Gy + OP<br>4-5 Wochen<br>danach | OS<br>Langzeit-rezidivrate                           | Gruppe A vs. B<br>5J-OS 63 vs. 73% (p=0.24)<br>5J-OS in Patienten mit downstaging vs.<br>kein downstaging nach RTX 90 vs.<br>60% (p=0.004)<br>cPR 0 vs. 10.4% (p=0.0001)<br>Downstaging 13% vs. 44.2%<br>(p=0.0001)<br>R0-Resektionen 84.4 vs. 92.2<br>(p=0.239)<br>Sphinktererhaltende OP 53.2 vs.<br>57.1% p=0.627 | Improved 5-year<br>survival rate is<br>observed only in<br>patients with<br>downstaging after<br>preoperative<br>irradiation dose of 25<br>Gy.<br>Longer time interval<br>after preoperative<br>radiotherapy 25 Gy<br>does not improve the<br>rate of sphincter-<br>saving procedures<br>and curative |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population           | Intervention                     | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |  |  |  |  |                                  |                                  |   |       |          |        |   |          |           |          |   |                  |   |          |   |       |           |           |   |   |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------|--------------------------|--|--|--|--|--|--|----------------------------------|----------------------------------|---|-------|----------|--------|---|----------|-----------|----------|---|------------------|---|----------|---|-------|-----------|-----------|---|---|
|                         |                                  |                                  |           |                          | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Rezidive</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Time interval<br/>7-10 days, n=77</th> <th>Time interval<br/>4-5 weeks, n=77</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Local</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>5 (7%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Systemic</td> <td>8 (12.3%)</td> <td>2 (2.8%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Local + systemic</td> <td>0</td> <td>2 (2.8%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>9 (13.8%)</td> <td>9 (12.7%)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> | Rezidive                                     |  |  |  |  | Time interval<br>7-10 days, n=77 | Time interval<br>4-5 weeks, n=77 | p | Local | 1 (1.5%) | 5 (7%) | 0 | Systemic | 8 (12.3%) | 2 (2.8%) | 0 | Local + systemic | 0 | 2 (2.8%) | 0 | Total | 9 (13.8%) | 9 (12.7%) | 0 | <p>resections (R0) despite higher downstaging rate observed in this regimen.</p> <p>Evidenzklasse 1b</p> <p>Kleine Fallzahl</p> |
| Rezidive                |                                  |                                  |           |                          |  |  |  |  |  |  |                                  |                                  |   |       |          |        |   |          |           |          |   |                  |   |          |   |       |           |           |   |   |
|                         | Time interval<br>7-10 days, n=77 | Time interval<br>4-5 weeks, n=77 | p         |                          |  |  |  |  |  |  |                                  |                                  |   |       |          |        |   |          |           |          |   |                  |   |          |   |       |           |           |   |   |
| Local                   | 1 (1.5%)                         | 5 (7%)                           | 0         |                          |  |  |  |  |  |  |                                  |                                  |   |       |          |        |   |          |           |          |   |                  |   |          |   |       |           |           |   |   |
| Systemic                | 8 (12.3%)                        | 2 (2.8%)                         | 0         |                          |  |  |  |  |  |  |                                  |                                  |   |       |          |        |   |          |           |          |   |                  |   |          |   |       |           |           |   |   |
| Local + systemic        | 0                                | 2 (2.8%)                         | 0         |                          |  |  |  |  |  |  |                                  |                                  |   |       |          |        |   |          |           |          |   |                  |   |          |   |       |           |           |   |   |
| Total                   | 9 (13.8%)                        | 9 (12.7%)                        | 0         |                          |  |  |  |  |  |  |                                  |                                  |   |       |          |        |   |          |           |          |   |                  |   |          |   |       |           |           |   |   |

#### Zusammenfassung der Daten:

##### Intervall zwischen long-course Radiochemotherapie und Operation

2 Meta-Analysen und 1 systemtic review identifiziert. Keine randomisierte Studien vorhanden sondern Sekundäranalysen von prospektiven Studien oder Beobachtungsstudien. Im Vergleich zu den üblichen 6-8 Wochen gibt es in einer Meta-Analyse Hinweise, dass ein längeres Intervall mit einer erhöhten Rate an komplettem pathologischen Ansprechen einherzugehen scheint, in einer anderen Meta-Analyse wurden 6-8 Wochen als optimales Intervall beschrieben. Kein Unterschied in der Lokalrezidivrate, DFS und OS und Komplikationen

##### Intervall zwischen short-course Radiotherapie und Operation.

1 Meta-Analyse, die aber aufgrund der Heterogenität der Studien, die eingeschlossen wurden keine Aussage erlaubt. Es wurden 2 randomisierte Studien identifiziert, von denen in einer bisher nur Daten zum Ansprechen veröffentlicht worden sind. Diese zeigen eine gewisse Rate an cPR, aber keinen signifikanten Unterschied in der Rate der R0-Resektionen und in der einen Studie mit längerem Follow-up keine signifikante Änderung des OS für die Gesamtgruppe.

Bewertung: In den prospektiven Studien erfolgt standardmäßig eine Operation 6-8 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie. Abgesehen von einer möglicherweise erhöhten Rate an kompletter Remission (pCR) zeigt sich kein Vorteil für eine längeres Intervall jedoch fehlt eine höhergradige Evidenz.

Zwei randomisierte Studien zum Vergleich verschiedener Zeitintervalle zwischen neoadjuvanter Kurzzeitradiotherapie und OP. Durch einen längeren Abstand

zwischen Radiotherapie und OP wird ein gewisses Downstaging erreicht. In Pilotstudien wurde zusätzlich zu einem längeren Intervall auch eine Chemotherapie gegeben. Prinzipiell gewisses Downstaging möglich aber Ausmaß unbekannt.

#### 12.1.5.6. **Schlüsselfrage: Welche Systemtherapie soll im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom eingesetzt werden?**

##### Suchstrategie

KCE-Report + Ontario-Report und

##### Einschlusskriterien:

- prospektive Studie
- Rektumkarzinom
- neoadjuvante Radiochemotherapie
- Vergleichsgruppe mit 5-FU
- Fallzahl > 100

Suche 29.05.2016

Search

((rectal or rectum) and (neoplasm or cancer) and (neoadjuvant or preoperative) and (treatment or therapy))

Beschränkt auf Clinical trials und bis 2007. Ohne Zeiteinschränkung, englisch oder deutsch,

Treffer 1041

Eingeschlossen 6

##### Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population   | Intervention     | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte                 | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse                                    |
|-------------------------|--|------------------|-----------|--|---|---|
| An 2013<br>[240]        | - 4 Studien identifiziert<br>3863 Patienten (FU<br>1937; OX/FU 1926) | FU + Oxaliplatin | FU        | Pathologic<br>complete<br>response (pCR) | OX+FU vs. FU<br><br>pCR HR 1.20 (95%CI 1.01-<br>1.42) p=0.04, | Adding weekly OX to<br>FU in neoadjuvant<br>CRT of LARC<br>appeared to modestly |

| Referenz/ Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle  | untersuchte Endpunkte   | Hauptergebnisse   | methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse  |                         |       |                         |       |       |       |       |  |
|--|---|---|--|---|---|---|-------------------------|-------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|--|
| Meta-Analyse   | - Literatursuche 1/2000-7/2011<br>- Einschlusskriterien : randomisierte Phase 3 Studien<br>Rektumkarzinom<br>Oxaliplatin + FU vs. FU  |   |  | Circumferential resection margin (CRM)<br>Perioperative Metastasen<br>Grad $\frac{3}{4}$ Tox. | absolute Differenz 2.5%<br>Pos.CRM OR 0.75 (95%CI 0.52-1.09) p=0.13<br>Perioperative Metastase HR 0.51 (95%CI 0.34-0.77) p=0.0001, absolute Differenz 2.5%<br>Grad 3/4 Toxizität OR 2.29 (95%CI 1.31-4.00) p=0.004, absolute Differenz 8.7%   | increase the pCR rate and reduced the rate of intra-abdominal or peri-operative metastases in this meta-analysis.<br><br>Evidenzstärke 1a<br><br>Keine Langzeitergebnisse zu DFS, Rezidivraten. |                         |       |                         |       |       |       |       |  |
| Rödel 2015 [241]<br>Prospektive Phase 3 Studie (CAO/ARO/AIO-04 Studie) | - Patientenzahl (n = 1236, Arm A 613, Arm B 623)<br>- Rekrutierungszeitraum 7/2006-2/2010<br>- Multicenter-Studie Deutschland<br>- Medianes Alter 62<br>- Medianes Follow-up 50 Monate<br>- Einschlusskriterien: Rektumkarzinom < 12cm cT3/4 u./o. N+ | Arm A<br>Präoperative Radiotherapie (50.4 Gy in 28 Fraktionen) + inf. 5-FU (250 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1-14 und 22-35 + Oxaliplatin 50 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 8, 22 und 29<br>Postoperativ 5-Oxaliplatin 100 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 + 15 und Leucovorin | Arm B<br>Präoperative Radiotherapie (50.4 Gy in 28 Fraktionen) + inf. 5-FU (1000 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1-5 und 29-33<br>Postoperativ 5-FU Bolus 500 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-5, Wiederholung | 1. DFS<br>2. OS   | Ad 1.<br>DFS nach 3 Jahren<br><table border="1"> <tr> <td>Arm A</td> <td>75.9% (95%CI 72.4-79.5)</td> </tr> <tr> <td>Arm B</td> <td>71.2% (95%CI 67.6-74.9)</td> </tr> </table> HR 0.79 (95%CI 0.64-0.98) p=0.03<br>OS nach 3 Jahren<br><table border="1"> <tr> <td>Arm A</td> <td>88.7%</td> </tr> <tr> <td>Arm B</td> <td>88.0%</td> </tr> </table> | Arm A   | 75.9% (95%CI 72.4-79.5) | Arm B | 71.2% (95%CI 67.6-74.9) | Arm A | 88.7% | Arm B | 88.0% | Adding oxaliplatin to fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy significantly improved DFS compared with our former fluorouracil based regimen.<br><br>Evidenzklasse 1b |
| Arm A  | 75.9% (95%CI 72.4-79.5)   |   |  |   |   |   |                         |       |                         |       |       |       |       |  |
| Arm B  | 71.2% (95%CI 67.6-74.9)   |   |  |   |   |   |                         |       |                         |       |       |       |       |  |
| Arm A  | 88.7%   |   |  |   |   |   |                         |       |                         |       |       |       |       |  |
| Arm B  | 88.0%   |   |  |   |   |   |                         |       |                         |       |       |       |       |  |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |
|-------------------------|------------------------|--------------|-----------|--------------------------|-----------------|--|
|-------------------------|------------------------|--------------|-----------|--------------------------|-----------------|--|

400 mg/m<sup>2</sup> Tag 1  
+ 15, inf. 5-FU  
2400 mg/m<sup>2</sup> Tag  
1-2 + 15-16.  
8 Zyklen

Tag 29, 4  
Zyklen

Lokalrezidiv

|       |      |
|-------|------|
| Arm A | 2.9% |
| Arm B | 4.6% |

Fernmetastasen

|       |       |
|-------|-------|
| Arm A | 18.5% |
| Arm B | 22.4% |

Präoperative Grad 3/4 Toxizität\*

|       |     |
|-------|-----|
| Arm A | 24% |
| Arm B | 20% |

Grad 3/4 Toxizität während adj. CTX\*

|       |     |
|-------|-----|
| Arm A | 36% |
| Arm B | 36% |

\*angegeben ist der Anteil an Pat., die  
zumindest eine Gabe der CTX erhalten  
haben

|     |     |   |
|-----|-----|---|
| Arm | Arm | p |
| A   | B   |   |



| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle  | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|---|---|--|--|--|---|
|  |   |   |  |  | pCR 17% 13% .038   |   |
|  |   |   |  |  | pCR pathological complete response.  |   |
|  |   |   |  |  | Anteil an Pat., die präoperativ alle<br>Zyklen CTX erhielten Arm A 81%, Arm<br>B 83%   |   |
| Allegra 2015<br>[242]<br><br>Prospektive<br>Phase 3 Studie<br>(NSABPR-4) | - Patientenzahl (n =<br>1608, Capecitabine<br>779 (davon 320 +<br>Oxaliplatin, 5-FU 777<br>(davon 320 +<br>Oxaliplatin))<br><br>- Rekrutierungszeitraum<br>9/2004-8/2010<br><br>- Multicenter-Studie USA<br><br>- 2 x 2 Design<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Rektumkarzinom < 12cm<br>cT3/4 u./o. N+, M0 | Präoperative<br>Radiotherapie (45<br>Gy in 25<br>Fraktionen +<br>Boost von<br>minimal 5.4 Gy in<br>3 Fraktionen)<br><br>5-FU 225 mg/m <sup>2</sup><br>infusional jeden<br>Tag während des<br>Bestrahlungs-<br>zeitraums oder<br><br>5-FU 225 mg/m <sup>2</sup><br>infusional Mo-Fr<br>während des<br>Bestrahlungs-<br>zeitraums +<br>Oxaliplatin 50<br>mg/m <sup>2</sup> Tag 1, 8,<br>15, 22, 29. | Präoperative<br>Radiotherapie<br>(45 Gy in 25<br>Fraktionen +<br>Boost von<br>minimal 5.4<br>Gy in 3<br>Fraktionen)<br><br>Capecitabine<br>825 mg/m <sup>2</sup> 2<br>x tgl. jeden<br>Tag während<br>des Bestrah-<br>lungs-<br>zeitraums<br>oder<br>Capecitabine<br>825 mg/m <sup>2</sup> 2<br>x tgl. Mo-Fr<br>während des<br>Bestrahlungs-<br>zeitraums +<br>Oxaliplatin 50 | 1. DFS<br><br>2. OS<br><br>Sekundäre<br>Endpunkt<br><br>complete<br>patholo-gical<br>response<br>(pCR)<br>sphincter-<br>sparing<br>surgery (SSS)<br>surgical down-<br>staging (SD) | Vergleich 5-FU vs. Capecitabine (+/-<br>Ox)<br><br>5-FU Cape p<br><br>5J-DFS 66.4 67.7 .70<br>% %<br><br>5J-OS 79.9 80.8 .61<br>% %<br><br>LR 4.0% 3.9% .53<br><br>pCR 17.8 20.7 .14<br>% %<br><br>SSS 59.4 59.3 .98<br>% %<br><br>SD 21.3 31.1 .95<br>% % | Continuing infusion 5-<br>FU produced<br>outcomes for local-<br>regional control, DFS<br>and OS similar to<br>those obtained with<br>oral capecitabine<br>combined with<br>radiation. Oxaliplatin<br>did not improve the<br>local-regional failure<br>rate, DFS or OS but<br>did add considerable<br>toxicity.<br><br>Evidenzklasse 1b<br><br>Oxaliplatin wurde erst<br>in einem Amendment<br>10/2005 eingeführt. |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle                                  | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |
|-------------------------|------------------------|--------------|--|--------------------------|--|--|
|                         |                        |              | mg/m <sup>2</sup> Tag 1,<br>8, 15, 22, 29. |                          | Grad 3-5 Diarrhoeen<br>11.7 %    11.7 %    1.0<br>Vergleich 0 Oxaliplatin vs. Oxaliplatin<br>0 OX    OX    p<br>5J-DFS    64.2 %    69.2 %    .34<br>5J-OS    79%    81.3 %    .38<br>LR    5.1%    3.1%    .21<br>pCR    17.8 %    19.5 %    .42<br>SSS    61.0 %    57.8 %    .24<br>SD    23.5 %    17.9 %    .20<br>Grad 3-5 Diarrhoeen    6.9%    16.5 %    <.001 |  |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |     |        |   |     |        |        |     |     |        |        |     |    |      |      |  |    |        |        |  |          |        |        |  |   |
|---|--|--|---|--------------------------|---|--|-----|--------|---|-----|--------|--------|-----|-----|--------|--------|-----|----|------|------|--|----|--------|--------|--|----------|--------|--------|--|---|
|   |  |  |   |                          | LR = Lokalrezidiv<br>pCR = complete pathologic response<br>SSS = shincter sparing surgery<br>SD = surgical downstaging<br>Anteil an Pat., die präoperativ $\geq 80\%$<br>der Dosis erhielten:<br>5-FU ohne Ox 90%, 5-FU mit Ox 84%<br>(p=.016)<br>Cape ohne Ox 97%, Cape mit Ox 96%<br>Oxaliplatin + 5-FU-69%, Oxaliplatin +<br>Cape 62% (p=.0.69)  |  |     |        |   |     |        |        |     |     |        |        |     |    |      |      |  |    |        |        |  |          |        |        |  |   |
| Gerard 2012<br>[243]<br>Prospektive<br>Phase 3 Studie<br>(ACCORD 12/<br>Prodigie 2) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 598, CAP 299, CAPOX 299)</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 11/2005-7/2008</li> <li>- Multicenter-Studie Frankreich</li> <li>- Medianes Follow-up 36.8 Monate</li> <li>- Medianes Alter 61/63 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>               Rektumkarzinom, mit digital-rektaler Untersuchung palpabel cT3/4 Nx, M0 tiefsitzende T2 Nx Karzinome<br/>               Alter &lt; 80 J.</li> <li>- Adjuvante Therapie (am häufigsten LV5FU2 für 5 Zyklen) gegeben in</li> </ul> | Präoperative Radiotherapie (45/50 Gy in 25 Fraktionen)<br><br>Capecitabine 800 mg/m <sup>2</sup> 2 x tgl. an Bestrahlungstagen | Präoperative Radiotherapie (45/50 Gy in 25 Fraktionen)<br><br>Capecitabine 800 mg/m <sup>2</sup> 2 x tgl. an Bestrahlungstagen + Oxaliplatin 50 mg/m <sup>2</sup> einmal wöchentlich für 5 W. | DFS<br>OS                | Ergebnisse nach 3 Jahren <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CAP</th> <th>CAP OX</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pCR</td> <td>13.9 %</td> <td>19.2 %</td> <td>.09</td> </tr> <tr> <td>DFS</td> <td>67.9 %</td> <td>72.7 %</td> <td>.39</td> </tr> <tr> <td>LR</td> <td>6.1%</td> <td>4.4%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>87.6 %</td> <td>88.3 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fernmeta</td> <td>24,4 %</td> <td>22.1 %</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> |  | CAP | CAP OX | p | pCR | 13.9 % | 19.2 % | .09 | DFS | 67.9 % | 72.7 % | .39 | LR | 6.1% | 4.4% |  | OS | 87.6 % | 88.3 % |  | Fernmeta | 24,4 % | 22.1 % |  | At 3 years no significant difference in clinical outcome was achieved with the intensified CAPOX regimen.<br><br>Evidenzklasse 1b |
|   | CAP  | CAP OX   | p   |                          |   |  |     |        |   |     |        |        |     |     |        |        |     |    |      |      |  |    |        |        |  |          |        |        |  |   |
| pCR   | 13.9 %   | 19.2 %   | .09   |                          |   |  |     |        |   |     |        |        |     |     |        |        |     |    |      |      |  |    |        |        |  |          |        |        |  |   |
| DFS   | 67.9 %   | 72.7 %   | .39   |                          |   |  |     |        |   |     |        |        |     |     |        |        |     |    |      |      |  |    |        |        |  |          |        |        |  |   |
| LR  | 6.1%   | 4.4%   |   |                          |   |  |     |        |   |     |        |        |     |     |        |        |     |    |      |      |  |    |        |        |  |          |        |        |  |   |
| OS  | 87.6 %   | 88.3 %   |   |                          |   |  |     |        |   |     |        |        |     |     |        |        |     |    |      |      |  |    |        |        |  |          |        |        |  |   |
| Fernmeta  | 24,4 %   | 22.1 %   |   |                          |   |  |     |        |   |     |        |        |     |     |        |        |     |    |      |      |  |    |        |        |  |          |        |        |  |   |

| Referenz/<br>Studientyp                                 | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle  | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|--|--|--------------------------|---|--|
|   | 128/299 (CAP) und<br>125/299 (CAPOX)   |  |  |                          | s-<br>tasen<br><br>Grad<br>3/4<br>Tox.<br><br>Prä 10.9 25.4 <.00<br>op. % % 1<br><br>Post 6.5% 5.4%<br>op<br><br>pCR = pathological complete response<br>LR = local recurrence<br><br>Abbruch der neoadj. CTX CAP 2.8%,<br>CAPOX 8.8%, Dosismodifikation CAP<br>50%, CAPOX 59%. |  |
| Hofheinz 2012<br>[244]<br>Prospektive<br>Phase 3 Studie | - Patientenzahl (n = 401<br>(auswertbar 392,<br>Capecitabine 197 (adj.<br>RCT 116, neoadj. RCT<br>81), 5-FU 195 (adj.<br>115, neoadj. 80))<br>- Rekrutierungszeitraum<br>3/2002-12/2007<br>- Multicenter-Studie<br>Deutschland<br>- Medianes Follow-up 52<br>Monate<br>- Medianes Alter 65/64 J. | Arm A<br><br>Präoperative<br>Radiotherapie<br>(50.4 Gy a 1.8 Gy<br>in 5-6 Wochen)<br><br>Capecitabine<br>1650 mg/m <sup>2</sup><br>während der<br>Radiotherapie<br><br>Adjuvante<br>Therapie mit 5 | Arm B<br><br>Präoperative<br>Radiotherapie<br>(50.4 Gy a 1.8<br>Gy in 5-6<br>Wochen)<br><br>Inf. 5-FU 1000<br>mg/m <sup>2</sup> Tag 1-<br>5 und 29-33<br>während der<br>Radio-therapie | OS<br>DFS                | 5J-OS<br><br>Capecitabi<br>ne<br><br>5J-OS 76%<br>(95%CI 67-<br>82)<br><br>5-FU 67%<br>(95%CI<br>58-74)<br>p=0.000<br>4   | Capecitabine could<br>replace fluorouracil in<br>adjuvant or<br>neoadjuvant<br>chemoradiotherapy<br>regimens for patients<br>with locally advanced<br>rectal cancer.<br><br>Evidenzklasse 1b |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle  | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse      |
|-------------------------|---|---|--|--------------------------|---|---|
|                         | - Einschlusskriterien:<br>Rektumkarzinom < 12<br>cm<br>cT3/4 u./o. N+, M0<br>Alter < 76 J. Adjuvante<br>Therapie (am<br>häufigsten LV5FU2 für<br>5 Zyklen) gegeben in<br>128/299 (CAP) und<br>125/299 (CAPOX) | Zyklus<br>Capecitabine<br>2500 mg/m <sup>2</sup><br><br>Adj. Therapie<br>Capecitabine<br>2500 mg/m <sup>2</sup> Tag<br>1-14,<br>Wiederholung Tag<br>21-34, ab Woche<br>8 Radiotherapie<br>(50.4 Gy a 1.8 Gy<br>in 5-6 Wochen),<br>während der<br>Radiotherapie<br>1650 mg/m <sup>2</sup> ,<br>nach der<br>Radiotherapie 3<br>weitere Zyklen<br>Capecitabine<br>2500 mg/m <sup>2</sup> | Adjuvante<br>Therapie mit 4<br>Zyklen 5-FU<br>Bolus 500<br>mg/m <sup>2</sup> jeweils<br>5 d<br><br>Adj. Therapie<br>5-FU 500<br>mg/m <sup>2</sup> Tag 1-<br>5 und Tag 29-<br>33, ab Woche<br>8<br>Radiotherapie<br>(50.4 Gy a 1.8<br>Gy in 5-6<br>Wochen),<br>während der<br>Radiotherapie<br>infus. 5-FU<br>225 mg/m <sup>2</sup> ,<br>nach der<br>Radiotherapie<br>2 weitere<br>Zyklen 5-FU<br>500 mg/m <sup>2</sup> |                          | <p>3J-DFS 75%<br/>(95%CI<br/>58-74) 67%<br/>(95%CI<br/>59-73)<br/>p=0.07</p> <p>5J-DFS 68%<br/>(95%CI 60-<br/>74) 54%<br/>(95%CI<br/>45-62)</p> <p>LR 6% 7%</p> <p>Fern-<br/>metas-<br/>tasen 19% 28%<br/>p=0.04</p> <p>Grad<br/>3/ 4<br/>Toxizit<br/>ät</p> <p>Diarrh<br/>oe 9% 2%</p> <p>Leuko-<br/>penie 2% 8%</p> <p>Anteil an Patienten, die alle Zyklen im<br/>adj. Therapiearm erhielten:<br/>5-FU 80%, Capecitabine 80%</p> | Neoadjuvanter Arm<br>wurde 3/2005<br>hinzugefügt. |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   |  |  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |
|--|---|---|---|---|---|--|--|--|
|  |   |   |   |   | Anteil an Patienten im neoadj., die alle Zyklen im adj. Therapiearm erhielten: 5-FU 40%, Capecitabine 46%   |  |  |  |
| Aschele 2011 [245]<br><br>Prospektive Phase 3 Studie (STAR-01) | - Patientenzahl (n = 747, 5-FU 379, 5-FU + Oxaliplatin 368)<br><br>- Rekrutierungszeitraum 11/2003-8/2008<br><br>- Multicenter-Studie Italien<br><br>- Medianes Alter 63/62 J.<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Rektumkarzinom < 16 cm<br>cT3/4 u./o. N+, M0<br>Alter < 76 J. | Präoperative Radiotherapie (50.4 Gy a 1.8 Gy in 6 Wochen) + inf. 5-FU 225 mg/m <sup>2</sup> während der Radiotherapie | Präoperative Radiotherapie (50.4 Gy a 1.8 Gy in 6 Wochen) + inf. 5-FU 225 mg/m <sup>2</sup> während der Radiotherapie + Oxaliplatin 60 mg/m <sup>2</sup> Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 | Vorgesehen OS<br><br>Aktuell: pathologisches Therapieansprechen | 5-FU<br><br>ypCR<br><br>Grad 3/4<br>Tox.<br><br>pCR = pathological complete response<br><br>Anteil an Pat., die präoperativ ≥80% der 5-FU-Dosis erhielten Arm A 90%, Arm B 80%<br>Anteil an Patienten, die präoperativ ≥80% der Oxaliplatin-Dosis erhielten Arm B 75% | 5-FU<br>+ Ox<br><br>16%<br>24%<br><br>p<br>.904<br><.001 | Adding oxaliplatin to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy significantly increases toxicity without affecting primary tumor response.<br><br>Evidenzklasse 1b |  |

Zusammenfassung der Daten:

Einsatz von Oxaliplatin

1 Meta-Analyse von Surrogatparametern zur Effektivität durch den Zusatz von Oxaliplatin zeigt eine höhere Rate an vollständiger pathologischer Remission (pCR), aber eine höhere Toxizitätsrate durch den Einsatz von Oxaliplatin.

In einer randomisierten Studie aus D. wurde eine um 4.7% signifikant erhöhte Rate an DFS nach 3 Jahren gezeigt, die pCR war im Oxaliplatinarm 4% höher. Die Toxizität war in beiden Armen vergleichbar. In rand. Studien aus den USA und Frankreich war das DFS nach 5 Jahren um 5% bzw. nach 3 Jahren um 4.8% erhöht, dies war aber jeweils nicht signifikant. Die pCR war um 1.7 bzw. 5.3% höher (ns), die Toxizität im Oxaliplatin-Arm in beiden Studien erhöht.

Für eine randomisierte Studie aus Italien liegen bisher nur Daten zur pCR vor, die sich in beiden Armen nicht unterschied. Die Toxizität war im Oxaliplatin Arm höher.

Bewertung: Uneinheitliche Ergebnisse. Die DFS scheint durch den Zusatz von Oxaliplatin sich zu erhöhen (4.7 bzw. 5%), dies war aber nur in der Studie aus D. signifikant und in den beiden anderen Studien nicht. Mit Ausnahme der Studie aus D. war die Toxizität im Oxaliplatinarm jeweils erhöht. Zu berücksichtigen sind die unterschiedlichen Protokolle, die angewendet wurden.

Einsatz von Capecitabine

Zwei randomisierte Studien legen nahe, dass Capecitabine 5-FU nicht unterlegen ist.

#### 12.1.5.7. **Schlüsselfrage: Wie ist der Stellenwert anderer Kombinationstherapien in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms?** **Suchstrategie**

Suche 08.10.2015 keine zeitliche Einschränkung, Filters Human; English; German

# 1 search colon cancer

# 2 search(adjuvant (therapy or chemotherapy or treatment))

# 3 search (irinotecan or cetuximab or bevacizumab or panitumumab)

# 4 search (stage III or II or stage 3 or 2)

# 5 search (((#1) and #2) and #3) and #4

#6 search (#1 and #2)

#7 search (#3 and #6)

# 8 search (#4 and #7)

Treffer 168

#### **Einschlusskriterien:**

Kolonkarzinom Stadium III (+/-II)

Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab

Adjuvante Chemotherapie

> 100 Patienten eingeschlossen

#### **Ausschlusskriterien:**

Rektumkarzinome im unteren und mittleren Drittel

Keine Angaben zu DFS oder OS

FOLFOX oder 5-FU Monotherapie

Eingeschlossen: 9

Ausgeschlossen: 159

### Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp                                       | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle  | untersuchte<br>Endpunkte                                   | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|--|--|--|---|--|
| Ychou 2009<br>[246]<br>randomisierte<br>prospektive<br>Studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 400)</li> <li>- 75 Zentren in Frankreich</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1998-2002</li> <li>- Medianes Follow-up 63 Monate</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium III<br/>Alter 18 - 75 J.</li> <li>- Ausschlusskriterien:<br/>Rektumkarzinom &lt;10cm<br/>oder neoadj.<br/>Radiotherapie</li> </ul> | <p>Arm A<br/>Irinotecan<br/>180mg/m<sup>2</sup> Tag<br/>1+ Leucovorin<br/>200 mg/m<sup>2</sup> (2h)<br/>+ 5-FU 400<br/>mg/m<sup>2</sup> als Bolus<br/>+ 600 mg/m<sup>2</sup><br/>über 22h Tag<br/>1+2 alle 2 Wo.<br/>für 12 Zyklen</p> | <p>Arm B<br/>Leucovorin<br/>200 mg/m<sup>2</sup><br/>(2h) + 5-FU<br/>400 mg/m<sup>2</sup> als<br/>Bolus + 600<br/>mg/m<sup>2</sup> über<br/>22h Tag 1+2<br/>alle 2 Wo. für<br/>12 Zyklen</p> | <p>OS nach 5<br/>Jahren<br/><br/>DFS nach 3<br/>Jahren</p> | <p>OS nach 5 Jahren (adjusted)<br/>Arm A vs. B HR 1.00 (0.71-1.40)<br/>p=0.99<br/><br/>DFS nach 3 Jahren (adjusted)<br/>Arm A vs B OR 0.98 (0.74-1.31)<br/>p=0.92</p> | <p>Adjuvant LV5FU2 + IRI<br/>compared with LV5FU2<br/>alone in patients at<br/>high risk of relapse<br/>showed no<br/>improvement in DFS<br/>and OS.<br/><br/>Level of evidence 1b</p> |



| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population   | Intervention  | Kontrolle                                  | untersuchte<br>Endpunkte      | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|---|--|-------------------------------|---|--|
| Taieb, 2014<br>[247]<br><br>randomisierte<br>prospektive<br>Phase III Studie<br>(PETACC-8)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 2559)<br/>1602 Pat. mit KRAS<br/>Exon-2 WT</li> <li>- 340 Zentren in 9 europ.<br/>Ländern</li> <li>- Rekrutierungszeitraum<br/>2005-2008</li> <li>- Medianes Follow-up 3.3<br/>Jahre</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium III<br/>Alter 18 – 75 J.<br/>KRAS Exon-2 WT (seit<br/>2008)</li> <li>- Ausschlusskriterien:<br/>Rektumkarzinom &lt;15cm<br/>oder neoadj.<br/>Radiotherapie</li> </ul> | FOLFOX4 alle 2<br>Wochen +<br>Cetuximab 400<br>mg/m <sup>2</sup> für die<br>erste Gabe,<br>dann 250<br>mg/m <sup>2</sup><br>wöchentlich für<br>12 Zyklen. | FOLFOX4 alle 2<br>Wochen für 12<br>Zyklen  | DFS von Pat.<br>mit Exon 2 WT | <p>DFS für Exon 2 WT<br/>HR 1.05 (0.85-1.29) p=0.66</p> <p>DFS für Exon 2WT pT4,pN2 (N=73)<br/>HR 0.56 (0.35-0.89) p=0.0122</p> | <p>The addition of<br/>cetuximab to FOLFOX4<br/>did not improve DFS<br/>compared to FOLFOX<br/>alone in patients with<br/>KRAS Exon 2 WT<br/>resected stage III colon<br/>cancer.</p> <p>Level of evidence 1b</p>        |
| Huang, 2014<br>[248]<br><br>Subgruppen-<br>analyse einer<br>randomisierten<br>prospektiven<br>Phase III Studie<br>(N0147) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 146)<br/>FOLFIRI 106, FOLFIRI +<br/>Cetuximab 40</li> <li>- Medianes Alter 58 J.</li> <li>- Medianes Follow-up 5.9<br/>Jahre</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium III<br/>Alter 18 – 75 J.</li> </ul>   | FOLFIRI alle 2<br>Wochen +<br>Cetuximab 400<br>mg/m <sup>2</sup> für die<br>erste Gabe,<br>dann 250<br>mg/m <sup>2</sup><br>wöchentlich für<br>12 Zyklen. | FOLFIRI alle 2<br>Wochen für<br>12 Zyklen. | DFS<br><br>OS                 | <p>DFS<br/>HR 0.53 (0.26-1.1) p=0.09</p> <p>OS<br/>HR 0.45 (0.17-1.16) p=0.10</p>   | In this small<br>randomized subset of<br>patients with resected<br>stage III colon cancer,<br>the addition of<br>cetuximab to FOLFIRI<br>was associated with a<br>nonsignificant trend<br>toward improved DFS<br>and OS. |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle                | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|--|--|--------------------------|---|---|--|
|  | - Ausschlusskriterien:<br>Rektumkarzinom <12cm   |  |                          |   |   | Level of evidence 2b<br><br>Geringe<br>Patientenanzahl.<br>Subgruppenanalyse<br>der ursprünglichen<br>N0147 Studie.<br>In anderen Studien<br>war FOLFIRI nicht<br>besser als 5-FU  |
| De Gramont<br>2012<br>[249]<br><br>randomisierte<br>prospektive<br>Phase III Studie<br>(AVANT) | - Patientenanzahl (n = 3451)<br>Stadium III 2867<br>FOLFOX4 955, FOLFOX<br>4 + Beva 960, XELOX +<br>Beva 952<br><br>- 330 Zentren in 34 Ländern<br><br>- Rekrutierungszeitraum<br>2005-2008<br><br>- Medianes Follow-up 48<br>Monate<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium III<br>oder high risk Stadium II<br>Alter >18 J. | FOLFOX4 +<br>Bevacizumab 5<br>mg/kg KG alle 2<br>Wo. für 12<br>Zyklen gefolgt<br>von Beva 7.5<br>mg/kg KG alle 3<br>Wochen für 24<br>Wo.<br><br>XELOX +<br>Bevacizumab<br>7.5 mg/kg KG<br>alle 3 Wochen<br>für 8 Zyklen<br>gefolgt von Beva<br>7.5 mg/kg KG<br>alle 3 Wochen<br>für 24 Wo. | FOLFOX4 für<br>12 Zyklen | DFS für<br>Stadium III<br>Pat.<br><br>OS für<br>Stadium III<br>Pat. | DFS<br>FOLFOX4+Beva vs. FOLFOX4<br>HR 1.17 (0.98-1.39) p=0.07<br>XELOX + Beva vs. FOLFOX4<br>HR 1.07 (0.90-1.28) p=0.44<br><br>OS<br>FOLFOX4+Beva vs. FOLFOX4<br>HR 1.27 (1.03-1.57) p=0.02<br>XELOX + Beva vs. FOLFOX4<br>HR 1.15 (0.93-1.42) p=0.21 | Bevacizumab does not<br>prolong DFS when<br>added to adjuvant<br>chemotherapy in<br>resected stage III colon<br>cancer. Overall survival<br>data suggests a<br>potential detrimental<br>effect with beva +<br>Oxaliplatin based CTX<br>in these patients<br><br>Level of evidence 1b |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte                  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|--|---|---|--|--|
| Alberts 2012<br>[250]<br>randomisierte<br>prospektive<br>Phase III Studie       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 2686)</li> <li>- Medianes Alter 58 J.</li> <li>- Mehrere Zentren in den USA</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 2004-2009</li> <li>- Medianes Follow-up 28 Monate</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium III<br/>Alter &gt; 18 J.<br/>KRAS WT</li> <li>- Ausschlusskriterien:<br/>Rektumkarzinom &lt;12cm</li> </ul> | FOLFOX6 alle 2 Wochen + Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> für die erste Gabe, dann 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich für 12 Zyklen.          | FOLFOX6 alle 2 Wochen für 12 Zyklen   | DFS in Pat. mit WT KRAS<br><br>OS         | DFS nach 3 Jahren in WT KRAS<br>HR 1.21 (0.98-1.49) p=0.08<br><br>OS nach 3 Jahren in WT KRAS<br>HR 1.25 (0.92-1.68) p=0.15  | <p>Among patients with Stage III resected colon cancer the use of cetuximab with adj. mFOLFOX6 compared with mFOLFOX6 alone did not result in improved DFS.</p> <p>Level of evidence 1b</p> <p>Studie berücksichtigt KRAS-Status, terminiert frühzeitig nach Interimanalyse bei 1863 von 2070 geplanten Pat.</p> |
| Papadimitriou 2011<br>[251]<br>randomisierte<br>prospektive<br>Phase III Studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 873)</li> <li>- Medianes Alter 65 J.</li> <li>- Mehrere Zentren in Griechenland</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1999-2004</li> <li>- Medianes Follow-up 77.4 Monate</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium II + III<br/>Alter &gt; 18 J.</li> </ul>  | Arm A Irinotecan 80 mg/m <sup>2</sup> + LV 200 mg/m <sup>2</sup> + 450 mg 5-FU Bolus wöchentlich für 4 Wochen + 2 Wochen Pause (6 Zyk-len) | Arm B LV 200 mg/m <sup>2</sup> + 500 mg 5-FU Bolus wöchentlich für 6 Wochen + 2 Wochen Pause (4 Zyklen) | DFS nach 3 Jahren<br><br>OS nach 3 Jahren | DFS nach 3 J.<br>Arm A 0.78, Arm B 0.76<br>DFS nach 5 J.<br>Arm A 0.70, Arm B 0.68<br><br>OS nach 3 Jahren<br>Arm A 0.88, Arm B 0.86<br>OS nach 5 Jahren<br>Arm A 0.75, Arm B 0.76 | <p>Irinotecan added to a weekly bolus 5FU + LV did not result in improvement in DFS or OS in stage II or III colon cancer.</p> <p>Level of evidence 1b</p> <p>5-FU Bolus heutzutage obsolet.</p>   |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Allegra 2013<br>[252]<br>randomisierte<br>prospektive<br>Phase III Studie<br>(NSABP C-08)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 2673)</li> <li>- Multiple Zentren in den USA</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 2004-2006</li> <li>- Medianes Follow-up 5 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium II+III</li> </ul>  | mFOLFOX6 +<br>Bevacizumab<br>(5mg kg KG) alle<br>2 Wochen, 12<br>Zyklen gefolgt<br>von Beva 5mg<br>kg KG mono alle<br>2 Wochen , 14<br>Zyklen   | mFOLFOX6 für<br>alle 2 Wochen,<br>12 Zyklen   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DFS</li> <li>2. OS</li> </ol> | <p>DFS nach 5 J.<br/>HR 0.93 (0.81-1.08) p=0.35</p> <p>DFS nach 3 J. Stadium II<br/>HR 0.86 (0.59-1.25) p=0.43</p> <p>Stadium III<br/>HR 0.95 (0.82-1.11) p=0.55</p> <p>DFS nach 15 Monaten<br/>HR 0.61 (0.48-0.78) p&lt;0.001</p> <p>DFS zwischen 15 und 60 Monaten<br/>HR 1.19 (0.99-1.42) p=0.059</p> <p>OS nach 5 J.<br/>HR 0.95 (0.83-1.21) p=0.99</p> | <p>Bevacizumab for 1<br/>year with modified<br/>FOLFOX6 does not<br/>significantly prolong<br/>DFS or OS in stage 2-3<br/>colon cancer.</p> <p>Level of evidence 1b</p>   |
| Van Cutsem<br>2009<br>[253]<br>randomisierte<br>prospektive<br>Phase III Studie<br>(PETACC-3) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 3278)<br/>2094 Patienten im<br/>Stadium III<br/>260 erhielten anderes<br/>infusionales 5-FU<br/>Schema</li> <li>- Medianes Alter 60 J.</li> <li>- 361 Zentren in 31 Ländern</li> <li>- Rekrutierungszeitraum<br/>2000-2002</li> <li>- Medianes Follow-up 66.3<br/>Monate</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom oder prox.<br/>Rektumkarzinom Stadium<br/>II + III<br/>Alter 18 – 75 J.</li> </ul> | Arm A<br>LV5FU2 (LV 200<br>mg/m <sup>2</sup> über 2 h,<br>5FU 400 mg/m <sup>2</sup><br>Bolus + 600<br>mg/m <sup>2</sup> über 22h<br>an Tag 1+2<br>+ Irinotecan 180<br>mg/m <sup>2</sup> an Tag 1<br>Wiederholung<br>alle 2 Wochen,<br>12 Zyklen | Arm B<br>LV5FU2 (LV<br>200 mg/m <sup>2</sup><br>über 2 h, 5FU<br>400 mg/m <sup>2</sup><br>Bolus + 600<br>mg/m <sup>2</sup> über<br>22h an Tag<br>1+2 alle 2<br>Wochen, 12<br>Zyklen | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DFS</li> <li>2. OS</li> </ol> | <p>5J-DFS Stadium III (n=2094)<br/>Arm A 56.7%, Arm B 54.3% p=0.106</p> <p>5J-OS Stadium III (n=2094)<br/>Arm A 73.6%, Arm B 71.3% p=0.094</p>  | <p>Irinotecan added to<br/>LV5FU2 as adjuvant<br/>therapy did not confer<br/>a statistically<br/>significant<br/>improvement in DFS or<br/>overall survival in<br/>patients with stage III<br/>Colon cancer<br/>compared to LV5FU2<br/>alone.</p> <p>Level of evidence 1b</p> |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|--|--|---|---------------------------|--|---|
| Saltz 2007<br>[254]<br>randomisierte<br>prospektive<br>Phase III Studie<br>(CALGB 89803) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 1264)</li> <li>- Mehrere Zentren USA</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1999-2001</li> <li>- Medianes Follow-up 4.8 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Kolonkarzinom Stadium III</li> <li>- Ausschlusskriterien:<br/>Rektumkarzinom<br/>Radiotherapie</li> </ul> | Arm A<br>Irinotecan 125<br>mg/m <sup>2</sup> über 90<br>min, LV<br>20mg/m <sup>2</sup> als<br>Bolus + 5FU 500<br>mg/m <sup>2</sup> als Bolus<br>jede Woche für 4<br>Wochen,<br>2 Wochen Pause,<br>5 Zyklen | Arm B<br>Roswell Park<br>regimen (500<br>mg/m <sup>2</sup> LV über<br>2 h, 5FU 500<br>mg/m <sup>2</sup> als<br>Bolus) jede<br>Woche für 6<br>Wochen, 2<br>Wochen Pause,<br>4 Zyklen | 1. OS<br>2. DFS<br>3. RFS | OS nach 5 Jahren<br>Arm A 0.68, Arm B 0.71<br><br>DFS nach 5 Jahren<br>Arm A 0.59, Arm B 0.61<br><br>RFS nach 5 Jahren<br>Arm A 0.62, Arm B 0.65 | The addition of CPT-11<br>to weekly bolus FU<br>plus LV did not result<br>in improvement in DFS<br>or OS in stage III<br>disease but did<br>increase both lethal<br>and nonlethal toxicity.<br><br>Level of evidence 1b |

Zusammenfassung der Daten:

Mehrere randomisierte Phase III Studien

Kein Hinweis für einen Nutzen einer Irinotecan haltigen CTX oder der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab oder Cetuximab zu FOLFOX bzw. CAPOX oder Cetuximab zu FOLFIRI.

12.1.5.8. **Schlüsselfragen: Bis zu welchem zeitlichen Abstand nach einer Operation sollte eine adjuvante Chemotherapie begonnen werden? Mit welchem Risiko ist ein verzögerter Beginn einer adjuvanten Chemotherapie verbunden?**

**Suchstrategie**

**Einschlusskriterien:**

Kolonkarzinom Stadium II / III

Adjuvante Chemotherapie

Angabe zu verschiedenen Zeitintervallen des Beginns der adj. CTX

Angaben zu OS

> 100 Patienten eingeschlossen

**Ausschlusskriterien:**

Rektumkarzinome

Keine Angaben zu OS

Search 01.10.2015

Search adjuvante Therapie und Beginn

#1 Add Search (colon or colorectal cancer)  
#2 Add Search (adjuvant therapy or adjuvant chemotherapy)  
#3 Add Search (begin or start of treatment)  
#4 Add Search (#1 and #2 and #3)

Treffer 389

Eingeschlossen: 7

Ausgeschlossen: 382

## Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population   | Intervention  | Kontrolle                                    | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|---|--|--------------------------|--|--|
| Biagi 2011<br>[255]<br>Meta-Analyse<br>Retrospektive<br>Analyse von<br>Kohorten | Studien 1975 – Jan. 2011<br>Einschlusskriterien :<br>alle Pat. mit Stadium II/III<br>Kolon- oder<br>Rektumkarzinom und adj.<br>CTX<br>Dokumentation des<br>Zeitpunkts zwischen OP<br>und Beginn der adj. CTX<br>Angabe von relevanten<br>Prognosefaktoren<br><br>Ausschlusskriterien :<br>nicht-standardisierte<br>Protokolle der adj. CTX<br>zusätzliche<br>Therapieformen wie<br>Bestrahlung<br><br>10 Studien eingeschlossen<br>mit 15.410 Pat. (7<br>Volltexte, 3 Abstracts) | Zeitpunkt des<br>Beginns einer<br>adj. CTX nach<br>kurativer OP<br>eines KRK (pro<br>4 Wochen<br>Intervall) |  | OS<br>DFS                | OS (10 Studien)<br>HR pro 4 Wochen Verzögerung 1.14<br>(1.10-1.17)<br>Heterogeneity I <sup>2</sup> =15.3%, P=.30<br>DFS (6 Studien)<br>HR pro 4 Wochen Verzögerung 1.14<br>(1.10-1.18)<br>Heterogeneity I <sup>2</sup> =0%, P=.51<br><br>4 Studien von der Meta-Analyse von<br>Des Gruetz nicht eingeschlossen wegen<br>fehlenden Angaben zu möglichen<br>Confoundern in den Studien, 3 zu-<br>sätzliche Studien eingeschlossen. | Our results<br>demonstrate a<br>significant adverse<br>association between<br>time to AC and<br>survival in CRC.<br>It is possible that AC<br>beyond 12 weeks<br>may still provide adj.<br>benefit.<br><br>Level of evidence 3a<br>Einschränkung :<br>Retrospektive<br>Analyse von nicht<br>randomisierten<br>Studien<br>nur 5-FU-CTX, kein<br>Oxaliplatin<br>Annahme eines<br>linearen<br>Zusammenhangs<br>zwischen<br>Verzögerung der adj.<br>CTX und Überleben<br>Bias möglich, da<br>Gründe für späteren<br>Beginn der adj. CTX<br>unbekannt |
| Des Guetz<br>2010<br>[256]<br>Meta-Analyse                                      | Studien bis 15.8.2009<br>Einschlusskriterien:<br>Stadium II/III Kolon oder<br>Rektumkarzinome<br>Dokumentation des   | Beginn der adj.<br>CTX > 8 Wo.<br>nach OP   | Beginn der<br>adj. CTX <<br>8 Wo.<br>nach OP | OS<br>RFS                | OS mit Angabe eines Cut-offs von 8<br>Wochen (8 Studien)<br>HR 1.20 (1.15-1.26)  | The time interval<br>between curative<br>surgery for CRC and<br>adjuvant CT should<br>be kept within 8   |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|---|-----------|--|---|---|
| Retrospek-tive<br>Analyse von<br>Kohorten                       | Zeitpunkts zwischen OP<br>und Beginn der adj. CTX<br><br>11 Studien eingeschlossen<br>mit 13.158 Pat.<br>Durchschnittsalter 70 J.<br>Kolonkarzinome 5576 ;<br>Rektumkarzinome 6677  |   |           |  | OS mit variablem Cut-off (11 Studien)<br>HR 1.18 (1.13-1.23)<br><br>Relapse-free Survival (RFS) (5 Studien)<br>mit variablem Cut-off<br>HR 0.98 (0.89 -1.08)  | weeks. A time<br>interval longer than<br>12 weeks would put<br>into question the<br>utility of adj. CTX.<br><br>Level of evidence 3 a<br><br>Einschränkung :<br>Retrospektive<br>Analyse von nicht<br>randomisierten<br>Studien<br>nur 5-FU-CTX, kein<br>Oxaliplatin<br><br>Bias möglich, da<br>Gründe für späteren<br>Beginn der adj. CTX<br>unbekannt |
| Bos 2015<br>[257]<br><br>Retrospek-tive<br>Register-<br>analyse | - Patientenzahl (n = 6620)<br>- Krebsregister in NL<br>- Rekrutierungszeitraum<br>2008-2013<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium III<br><br>- Ausschlusskriterien:<br>lokale oder neoadj. CTX<br>keine Angabe zum<br>Zeitpunkt der Gabe der<br>adj. CTX | Zeitpunkt des<br>Beginns der adj.<br>CTX nach OP<br>(Unterteilt in 4<br>Wo, 5-6 Wo, 7-8<br>Wo, 9-10 Wo,<br>11-12 Wo, 13-<br>16 Wo.) |           | Faktoren, die<br>den zeitlichen<br>Beginn der adj.<br>CTX<br>beeinflussen<br><br>OS und Beginn<br>der adj. CTX | Anteil der Pat. mit Beginn der adj. CTX<br>später als 8 Wochen: 14%<br>Signifikante Faktoren für Beginn der adj.<br>CTX > 8 Wochen:<br>Alter > 64 J. (OR 65-74 vs. < 65 J. 1.3<br>(1.14-1.58); (OR >74 vs. < 65 J. 1.6<br>(1.25-1.94)<br>Notfalleingriff OR 1.8 (1.41-2.32)<br>Anastomosensuff. OR 8.1 (6.14-10.62)<br>laparoskopischer Eingriff OR 0.5 (0.43-<br>0.61)<br><br>OS und Beginn der adj. CTX | The data support the<br>initiation of adjuvant<br>CTX in stage III colon<br>cancer within 8 weeks<br>of surgery.<br><br>Level of evidence 3b<br><br>Pos. Faktoren:<br>große Datenbasis<br>Einschränkung :<br>Retrospektive Analyse<br>hohes Risiko für<br>Selection bias  |



| Referenz/<br>Studientyp                           | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
|---|---|---|-----------|--|--|--|-------|----|-------|----|----|-----|--|-----|----|-----|-----------|-----|----|-----|-----------|----|----|-----|--|------|----|-----|-----------|-------|----|-----|-----------|-------|----|-----|-----------|--|
|   |   |   |           |  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Beginn (Wo)</th> <th>5-JÜL</th> <th>HR</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤4</td> <td>75</td> <td>1.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-6</td> <td>76</td> <td>0.9</td> <td>0.79-1.11</td> </tr> <tr> <td>7-8</td> <td>72</td> <td>1.1</td> <td>0.91-1.30</td> </tr> <tr> <td>≤8</td> <td>74</td> <td>1.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9-10</td> <td>64</td> <td>1.4</td> <td>1.21-1.68</td> </tr> <tr> <td>11-12</td> <td>61</td> <td>1.3</td> <td>1.06-1.59</td> </tr> <tr> <td>13-16</td> <td>54</td> <td>1.7</td> <td>1.23-2.23</td> </tr> </tbody> </table> | Beginn (Wo)  | 5-JÜL | HR | 95%CI | ≤4 | 75 | 1.0 |  | 5-6 | 76 | 0.9 | 0.79-1.11 | 7-8 | 72 | 1.1 | 0.91-1.30 | ≤8 | 74 | 1.0 |  | 9-10 | 64 | 1.4 | 1.21-1.68 | 11-12 | 61 | 1.3 | 1.06-1.59 | 13-16 | 54 | 1.7 | 1.23-2.23 |  |
| Beginn (Wo)                                       | 5-JÜL   | HR  | 95%CI     |  |  |  |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
| ≤4  | 75  | 1.0   |           |  |  |  |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
| 5-6   | 76  | 0.9   | 0.79-1.11 |  |  |  |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
| 7-8   | 72  | 1.1   | 0.91-1.30 |  |  |  |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
| ≤8  | 74  | 1.0   |           |  |  |  |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
| 9-10  | 64  | 1.4   | 1.21-1.68 |  |  |  |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
| 11-12   | 61  | 1.3   | 1.06-1.59 |  |  |  |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
| 13-16   | 54  | 1.7   | 1.23-2.23 |  |  |  |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |
| Klein 2015 [258]<br>Retrospektive Registeranalyse | - Patientenzahl (n = 1827)<br>- Krebsregister in DK<br>- Rekrutierungszeitraum 2005-2012<br>- Medianes Alter 67 J. Männer / Frauen 52/48%<br>- Einschlusskriterien: Kolonkarzinom Stadium III | Zeitpunkt des Beginns der adj. CTX nach OP (Unterteilt in <4 Wo, 4-8 Wo, >8 Wo) |           | 1. Einfluss von Beginn der adj. CTX auf Mortalität<br>2. Einfluss der offenen vs. Laparoskopischen Resektion auf | Überleben<br>Beginn der CTX > 8 Wo. vs. < 4 Wo. HR 1.7 (1.1-2.6) p=0.024<br>Beginn der CTX 4-8 Wo vs. > 8 Wo. HR 1.4 (1.07-1.8) p=0.013<br>Beginn der CTX 4-8 Wo. vs. < 4 Wo. HR 1.2 (0.8-1.8) p=0.37  | Survival was increased when adjuvant therapy was started within 8 weeks after surgery when compared to a delay of more than 8 weeks.<br><br>Early start of adjuvant therapy occurred |       |    |       |    |    |     |  |     |    |     |           |     |    |     |           |    |    |     |  |      |    |     |           |       |    |     |           |       |    |     |           |  |

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte                                  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|--|--|-----------|---|--|---|
|  | - Ausschlusskriterien:<br>Rektumkarzinome<br>T4-Karzinome  |  |           | Beginn der<br>CTX   | Beginn der adj. CTX nach offener vs.<br>laparoskopischer OP: 43 vs 39 d,<br>p<0.001                            | more often after<br>laparoscopic surgery.<br><br>Level of evidence 3b<br><br>Pos. Faktoren:<br>große Datenbasis<br>Einschränkung :<br>Retrospektive Analyse<br>hohes Risiko für<br>Selection bias   |
| Bayraktar<br>2011<br>[259]<br>Retrospek-tive<br>Dual Center<br>Analyse | - Patientenzahl (n = 186)<br>- 2 Krankenhäuser in Florida<br>- Rekrutierungszeitraum<br>2000-2008<br><br>- Stadium II 38, Stadium III<br>148<br><br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium<br>II/III<br><br>- Ausschlusskriterien:<br>Rektumkarzinome<br>Chemotherapie > 120 d<br>nach OP<br><90d Follow-up | Zeitpunkt des<br>Beginns der adj.<br>CTX early <<br>61d, late > 60 d |           | OS und RFS  | 49 Pat. (26%) mit Beginn der CTX > 60d<br><br>Zeit bis zur adj. CTX > 60 d vs. < 61 d<br>OS HR 2.17 (1.084.36) | Adjuvant<br>chemotherapy delay ><br>60d after surgical<br>resection of colon<br>cancer is associated<br>with worse OS.<br><br>Level of evidence 3b<br><br>Kleine Fallzahl,<br>retrospektive Analyse<br>hohes Risiko für<br>Selection bias |
| Lima 2011<br>[260]   | - Patientenzahl (n = 1053)<br>- Krebsregister in Alberta,<br>Canada<br>- Rekrutierungszeitraum<br>2000-2005  | Zeitpunkt des<br>Beginns der adj.<br>CTX early <<br>61d, late > 60 d |           | Anteil der Pat.<br>mit Beginn der<br>adj. CTX < 12<br>Wo. | Anteil der Pat. mit Beginn der CTX < 16<br>Wo. 61%<br><br>OS   | Patients with Stage III<br>colon cancer should<br>receive adj. CTX<br>within 12 weeks of<br>surgery.  |

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse                                     |                  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|---|---|-----------|---|---|------------------|--|
| Retrospek-tive<br>Register-<br>analyse                              | - Männer / Frauen 52/48%<br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium III<br>- Ausschlusskriterien:<br>Tod < 16 Wo. nach OP   |   |           | Überleben<br>abhängig vom<br>Beginn der adj.<br>CTX   | Beginn der<br>CTX (Wo.)                             | HR (95% CI)      | Level of evidence 3b<br><br>Pos. Faktoren:<br>große Datenbasis<br>Einschränkung :<br>Retrospektive Analyse<br>hohes Risiko für<br>Selection bias   |
|   |   |   |           |   | < 8   | Ref              |  |
|   |   |   |           |   | 8-12  | 1.03 (0.76-1.39) |  |
|   |   |   |           |   | 12-16   | 1.43 (0.96-2.13) |  |
|   |   |   |           |   | >16   | 2.07 (1.56-2.76) |  |
| Peixoto 2015<br>[261]<br><br>Retrospek-tive<br>Register-<br>analyse | - Patientenzahl (n = 635)<br>- Krebsregister in British<br>Columbia, Canada<br>- Rekrutierungszeitraum<br>2006-2011<br>- Medianes Alter 62 J.<br>Männer / Frauen 52/48%<br>- Einschlusskriterien:<br>Kolonkarzinom Stadium III<br>adj. CTX 5-FU/Oxaliplatin<br>- Ausschlusskriterien:<br>Tod < 16 Wo. nach OP | Zeitpunkt des<br>Beginns der adj.<br>CTX mit<br>Oxaliplatin + 5-<br>FU (≤8 vs. > 8<br>Wochen) |           | Einfluss eines<br>Beginns einer<br>adj. CTX mit<br>Oxaliplatin/5-FU<br>> 8 Wo. auf RFS<br>und Cancer<br>specific survival | Anteil der Pat. mit Beginn der CTX > 8<br>Wo. 54.2% | RFS HR (95% CI)  | Patients who initiated<br>oxaliplatin-based AC<br>beyond the<br>recommended 8<br>weeks hat similar 5-<br>year RFS and CSS<br>compared to patients<br>who had their<br>chemotherapy started<br>earlier. |
|   |   |   |           |   | ≤ 8   | Ref              |  |
|   |   |   |           |   | > 8   | 1.03 (0.76-1.39) |  |
|   |   |   |           |   | Beginn der<br>CTX (Wo.)                             | CSS HR (95% CI)  | Level of evidence  |
|   |   |   |           |   | ≤8  | Ref              | Retrospektive Analyse<br>hohes Risiko für<br>Selection bias  |
|   |   |   |           |   | > 8   | 0.99 (0.66-1.47) |  |

Zusammenfassung der Daten:

Alles retrospektive Analysen von Registerdaten inkl. 2 Meta-Analysen. Level of evidence 3a

Die Daten legen nahe, dass ein früherer Beginn einer adj. CTX einen Überlebensvorteil haben könnte. Die Mehrzahl der Studien untersuchte einen Beginn  $\leq 8$  Wo. mit  $> 8$  Wochen. Eine Meta-Analyse errechnet, dass auch ein Beginn  $> 12$  Wo. noch einen Überlebensvorteil haben könnte. Eine einzelne Studie, die speziell FOLFOX untersuchte, fand keinen sign. Unterschied zwischen einem Beginn von  $\leq 8$  Wo. und  $> 8$  Wochen.

## 12.1.6. **Recherchen zum Kapitel Kapitel 9 Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation – Version 2 (2017)**

### 12.1.6.1. **Schlüsselfrage: Welchen Nutzen hat eine neoadjuvante / adjuvante Chemotherapie bei resektablen Lebermetastasen?**

#### **Suchstrategie**

##### **Einschlusskriterien:**

Patienten mit synchronen oder metachronen Lebermetastasen

Erhalt einer neoadjuvanten oder adjuvanten systemischen Chemotherapie

Angabe zu OS

##### **Ausschlusskriterien:**

Keine Vergleichsgruppe ohne Chemotherapie

Keine Angaben zu OS

< 50 Patienten eingeschlossen

Publikation vor 2000

Eingeschlossen: 11 Artikel

## Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp                     | Untersuchte Population   | Intervention                          | Kontrolle                           | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|---------------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|
| Nigri 2015<br>[262]<br>Systematic<br>review | Einschlusskriterien<br>Patienten mit KRK und primär<br>resektablen<br>Lebermetastasen<br>Literatursuche 1/2003-<br>1/2014<br>Ausschlusskriterien<br>Keine Angaben zu den<br>Endpunkten<br>unresektable oder<br>borderline resektable<br>Metastasen | Noeoadjuvante CTX<br>(1607 Patienten) | Primäre<br>Chirurgie<br>(1785 Pat.) | 5J. OS<br>DFS,<br>postoperatives<br>Outcome<br>(Mortalität,<br>Morbidität) | 14 retrospektive Studien identifiziert<br>(1 RCT (Nordlinger) und 13 retrospektive<br>Analysen)<br>5-J OS (8 Studien) in der Gruppe mit neoadj.<br>CTX und OP 38.9-74%, in der OP-Gruppe<br>20.7-56% (ns.)<br>partial response durch CTX 33-61%,<br>Progress unter CTX 7-47%<br>Mortalität (9 Studien) in der Gruppe mit<br>neoadj. CTX und OP 0-3%, in der OP-Gruppe<br>0-4% (ns) | There is a lack of<br>clear evidence on the<br>role of neoadj. CTX in<br>the treatment of<br>resectable colorectal<br>metastases in the<br>literature. The<br>randomised trial and<br>the majority of<br>retrospective studies<br>did not find any<br>survival advantage in<br>patients treated with<br>neoadjuvant therapy..<br>Evidenzstärke 2b<br>Heterogenität im CTX-<br>Regime, kleine<br>Fallzahlen, fast<br>ausschließlich<br>retrospektive Analyse. |
| Cilberto 2012<br>Meta-Analyse<br>[263]      | Einschlusskriterien<br>- Patienten mit KRK und<br>resezierten oder<br>resizierbaren<br>Lebermetastasen<br>- Alter 18-80<br>- ECOG 0-2<br>- Adj. oder perioperative CTX   | Adjuvante oder<br>perioperative CTX   | Keine CTX                           | PFS / OS   | 3 Studien eingeschlossen (Langer, Portier<br>und Nordlinger)<br>PFS pooled HR CTX + OP vs. OP (3<br>Studien) 0.75 (0.62-0.91) p=0.003<br>DFS pooled HR CTX + OP vs. OP (3<br>Studien) 0.71 (0.58-0.88) p=0.001   | CTX combined with<br>surgical resection of<br>colorectal liver<br>metastases improved DFS<br>und PFS whereas the<br>benefit in OS is not<br>demonstrated.  |

- Ausschlusskriterien
- Non-comparative study
  - Non prospective study
  - Different modalities of administration of CTX
  - Unresectable liver disease

Zhu 2015  
Network Meta-Analysis  
[264]

Einschlusskriterien :  
Randomized and controlled clinical trials  
Adjuvant CTX (incl. HAI)  
Resected hepatic metastases  
Suche für Artikel bis einschl. Juni 2014

Adj. CTX

Keine CTX oder adj. CTX (Vergleich verschiedener Regime)

1 year / 5 year Survival  
Intrahepatic recurrence  
Adverse effects

OS pooled HR OP + CTX vs. OP (2 Studien)  
0.74 (0.53-1.05) p=0.088

Evidenzstärke 2b  
Studie von Langer nur als Abstract, teilweise Vermischung von adj. und perioperativer CTX

11 Studien eingeschlossen

TABLE 1. Characteristics and Quality Assessment of Included Studies

| Author (Year)  | Country       | Investigational Interventions | Study Size | 1-Year Survival (%) Treatment/Control | 5-Year Survival (%) Treatment/Control | Intrahepatic Recurrence (%) Treatment/Control | Toxic Effects (%) Treatment/Control | Study Quality (*) |
|----------------|---------------|-------------------------------|------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------|
| Wagner (1990)  | United States | HAI Observation               | 21         | 80.83                                 | 33.50                                 | 13.67   | 20.17                               | *****             |
| Lenzer (1998)  | Germany       | HAI Observation               | 226        | 67.72                                 | 14                                    | 33.72   | 9.61                                | *****             |
| Kemeny (1999)  | United States | SCT + HAI, SCT                | 156        | 91.95                                 | 52.68                                 | 37.9  | N/A                                 | *****             |
| Radloff (1999) | Germany       | HAI Observation               | 20         | 77.56                                 | 23.11                                 | 30.56   | N/A                                 | *****             |
| Tsui (1999)    | Japan         | HAI Observation               | 19         | 89.90                                 | 78.50                                 | 87.10   | 11.10                               | *****             |
| Kemeny (2002)  | United States | HAI + SCT, Observation        | 109        | 85.91                                 | 34.38                                 | 27.53   | 21.2                                | *****             |
| Portier (2006) | France        | SCT, Observation              | 171        | 98.95                                 | 51.42                                 | 60.65   | 37.1                                | *****             |
| Paris (2007)   | United States | HAI + SCT, Observation        | 792        | 88.86                                 | 37.51                                 | N/A   | N/A                                 | *****             |
| Yehou (2009)   | France        | SCT, SCT + BEV                | 306        | 95.94                                 | 27.21                                 | 31.0  | 30.87                               | *****             |
| Kemeny (2011)  | United States | HAI + SCT, HAI + SCT + BEV    | 73         | 97.97                                 | 84.80                                 | 47.47   | 32.86                               | *****             |
| Bolus (2012)   | United States | HAI + SCT, Observation        | 49         | 92.77                                 | 31.15                                 | 64.67   | 78.8                                | *****             |

\*: see Supporting Information 2, <http://links.lww.com/MDA133>. BEV = bevacizumab, HAI = hepatic arterial infusion, BE = bolus, NA = not available, SCT = systemic chemotherapy.

TABLE 2. Pooled Hazard Ratios for Death by Bayesian Network Meta-Analysis and Traditional Meta-Analysis

| Author, Year                 | 1-Year Survival        |            | 5-Year Survival        |            |
|------------------------------|------------------------|------------|------------------------|------------|
|                              | Hazard Ratios (95% CI) | Weight (%) | Hazard Ratios (95% CI) | Weight (%) |
| HAI vs observation           | 0.81 (0.46, 1.43)      | 82.56      | 0.24 (0.01, 2.23)      | 19.69      |
| Lenzer, 1998                 | 2.59 (0.31, 13.16)     | 10.06      | 0.66 (0.12, 3.50)      | 31.91      |
| Radloff, 1999                | 0.89 (0.65, 10.60)     | 3.09       | 3.56 (0.47, 25.90)     | 23.40      |
| Wagner, 1990                 | 0.80 (0.47, 9.67)      | 4.28       | 0.50 (0.07, 3.43)      | 25.00      |
| Subtotal                     | 0.81 (0.55, 1.15)      | 100.00     | 0.75 (0.27, 2.11)      | 100.00     |
| Network meta-analysis        | 0.99 (0.44, 2.69)      | —          | 0.76 (0.26, 2.08)      | —          |
| HAI + SCT vs observation     | 0.55 (0.17, 1.81)      | 23.31      | 0.86 (0.39, 1.88)      | 12.96      |
| Kemeny, 2002                 | 3.30 (0.37, 18.08)     | 12.49      | 2.42 (0.46, 12.79)     | 2.88       |
| Paris, 2007                  | 1.20 (0.57, 1.86)      | 64.29      | 1.29 (0.95, 12.76)     | 84.16      |
| Subtotal                     | 1.13 (0.38, 2.21)      | 100.00     | 1.25 (0.94, 1.66)      | 100.00     |
| Network meta-analysis        | 1.15 (0.33, 2.63)      | —          | 1.17 (0.62, 2.22)      | —          |
| SCT vs observation           | 2.07 (0.37, 11.64)     | 100.00     | 1.43 (0.78, 2.61)      | 100.00     |
| Portier, 2006                | 2.07 (0.37, 11.64)     | 100.00     | 1.43 (0.78, 2.61)      | 100.00     |
| Subtotal                     | 2.08 (0.32, 8.99)      | —          | 1.76 (0.73, 4.30)      | —          |
| Network meta-analysis        | —                      | —          | —                      | —          |
| HAI + SCT vs HAI + SCT + BEV | 1.09 (0.07, 18.09)     | 100.00     | 1.33 (0.40, 4.44)      | 100.00     |
| Kemeny, 2011                 | 1.09 (0.07, 18.09)     | 100.00     | 1.33 (0.40, 4.44)      | 100.00     |
| Subtotal                     | 1.04 (0.03, 38.71)     | —          | 1.37 (0.28, 6.21)      | —          |
| Network meta-analysis        | —                      | —          | —                      | —          |
| SCT + HAI vs SCT             | 0.61 (0.17, 2.18)      | 100.00     | 0.53 (0.28, 1.02)      | 100.00     |
| Kemeny, 1999                 | 0.61 (0.17, 2.18)      | 100.00     | 0.53 (0.28, 1.02)      | 100.00     |
| Subtotal                     | 0.57 (0.13, 2.01)      | —          | 0.66 (0.28, 1.53)      | —          |
| Network meta-analysis        | —                      | —          | —                      | —          |
| SCT vs SCT + BEV             | 1.30 (0.47, 3.59)      | 100.00     | 1.38 (0.82, 2.35)      | 100.00     |
| Yehou, 2009                  | 1.30 (0.47, 3.59)      | 100.00     | 1.38 (0.82, 2.35)      | 100.00     |
| Subtotal                     | 1.32 (0.30, 5.85)      | —          | 1.41 (0.47, 4.19)      | —          |
| Network meta-analysis        | —                      | —          | —                      | —          |

BEV = bevacizumab, CI = confidence interval, HAI = hepatic arterial infusion, BE = bolus, SCT = systemic chemotherapy.

Systemic CTX might be the most efficacious intervention.  
Combination of BEV and HAI plus systemic CTX was effective in preventing intrahepatic relapse but was associated with highest risk for adverse events.

Evidenzstufe 2b  
Stellenwert der Netzwerk Meta-Analyse unklar.  
Vergleich von CTX vs. keine CTX und verschiedener CTX-regime  
Teilweise kleine Fallzahlen

Mitry 2008  
Pooled analysis  
[265]

2 Studien, FFCD 173 Pat. Einschluss 1991-2001  
ENG 129 Pat. Einschluss 1994-98  
Insgesamt 302 Pat., 148 Pat. mit CTX, 155 keine CTX

Adj. CTX mit Bolus 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> und FS 200 mg/m<sup>2</sup> über 5 d,

Keine CTX

FFCD PFS nach 2 J, OS  
ENG OS, PFS

CTX  
0 CTX  
PFS  
27.9 Monate  
18 Monate

This pooled analysis shows a marginal statistical significance in favor of adj. CTX with an 5-FU bolus-based regimen after complete

|   |                  |        |        |                  |             |   |  |
|---|------------------|--------|--------|------------------|-------------|---|--|
| 261 Pat. mit Lebermetastasen, 13 Pat. mit Lungenmetastasen<br>Einschlusskriterien :<br>CRC mit R0 Resektion von < 5 Lebermetastasen (FFCD) oder Leber und Lunge (ENG) < 76 J.<br>keine CTX außer adj. CTX nach Resektion des Primärtumors | Wiederholung     |        | HR PFS | 1.32 (1.00-1.76) |             | resection of CRC metastases.<br><br>Evidenzstärke 2a<br><br>Bolus 5-FU Regime veraltet. |  |
|   | Tag 28, 6 Zyklen |        |        | p=0.058          |             |   |  |
|   |                  |        | 2J PFS | 55,3%            | 40,2%       |   |  |
|   |                  |        | 5J PFS | 36,7%            | 27,7%       |   |  |
|   |                  |        |        | CTX              | 0 CTX       |   |  |
|   |                  |        | OS     | 62,2 Monate      | 47.3 Monate |   |  |
|   |                  |        | HR OS  | 1.32 (0.95-1.82) |             |   |  |
|   |                  |        |        | p=0.095          |             |   |  |
|   |                  | 3J OS  | 69.4%  | 71.0%            |             |   |  |
|   |                  | 5J PFS | 52.8%  | 39.6%            |             |   |  |

|   |   |  |                          |    |   |  |
|---|---|--|--------------------------|----|---|--|
| Kobayashi 2015<br><br>Retrospektive Fallkontrollstudie<br><br>[266] | - Patientenzahl (n = 689)<br>- 16 Krankenhäuser in Japan<br>- Rekrutierungszeitraum 1991-2007<br>- Med. Follow-up 2.8 J.<br>- Einschlusskriterien:<br>Kolorektales Karzinom, Stadium IV | Adjuvante Chemotherapie (vor 2005 5-FU, danach FOLFOX) | Keine adjuvante Therapie | OS | 508 Patienten erhielten adjuvante CTX<br>181 Patienten erhielten keine CTX<br>Unterschiede in den Patienteneigenschaften:<br><br>CTX                      0 CTX | Adjuvant CTX improved survival after curative resection for stage IV colorectal cancer.<br><br>Evidenzstärke 3b<br><br>Studie aus Japan, nicht randomisiert, auch Patienten mit Metastasen |
|---|---|--|--------------------------|----|---|--|



|  |   |   |                |  |   |               |                           |  |
|--|---|---|----------------|--|---|---------------|---------------------------|--|
|  | Kurative Resektion von Lebermetastasen (synchron und metachron)   |   |                |  | Alter   | 62 J.         | 66 J.<br>(p<0.0001)       | außerhalb der Leber eingeschlossen.  |
|  |   |   |                |  | Keine Metastasen außerhalb der Leber  | 405/508 (80%) | 126/181 (70%)<br>p=0.0065 | Deutliche Unterschiede in den Eigenschaften der Gruppen, so dass Risiko für Bias hoch ist.   |
|  |   |   |                |  | Medianes OS   |               |                           |  |
|  |   |   |                |  | CTX   | 0 CTX         |                           |  |
|  |   |   |                |  | 2.8 J.  |               | 2.4 J. (p=0.039)          |  |
|  |   |   |                |  | 5J OS   |               |                           |  |
|  |   |   |                |  | CTX   | 0 CTX         |                           |  |
|  |   |   |                |  | 44,4%   |               | 32,4% (p=0.0072)          |  |
| Nakai 2015<br>Retrospektive Fall-Kontrollstudie<br>[267] | - Patientenzahl (n = 161)<br>- 1 Krankenhaus in Japan<br>- Rekrutierungszeitraum 1992-2012<br>- Med. Follow-up 78 Monate<br>- Einschlusskriterien:<br><br>Patienten mit KRK und Resektion von synchronen oder metachronen Lebermetastasen | Adj. CTX (HAI (5-FU / Mitomycin C / Interleukin 2) oder systemische CTX (Tegafur-Uracil + FS) | Keine adj. CTX | DFS / OS<br><br>Unterscheidung nach Rezidivrisiko (FONG score) | 100 Patienten erhielten adjuvante CTX (55 HAI, 45 syst. CTX)<br><br>61 Patienten erhielten keine CTX<br><br>Unterschiede in den Patienteneigenschaften: |               |                           | Adjuvant CTX was effective in intermediate risk patients.<br><br>Evidenzstärke 3b<br><br>Studie aus Japan, nicht randomisiert, nur Patienten mit Lebermetastasen eingeschlossen. |
|  |   |   |                |  |   | CTX           | 0 CTX                     |  |

|  |                   |                 |                  |  |
|--|-------------------|-----------------|------------------|--|
| Ausschlusskriterien:<br>Extrahepatische Metastasen<br>Präoperative CTX | Alter > 60 J.     | 56%             | 79%<br>(p=0.003) | Deutliche Unterschiede in den Eigenschaften der Gruppen, so dass Risiko für Bias hoch ist. |
|  | 5-J DFS           |                 |                  |  |
|  | CTX               |                 | 0 CTX            |  |
|  |                   | 38,5%           | 31,7% (p=0.029)  |  |
|  | Intermediate risk |                 |                  |  |
|  |                   | 33,9%           | 23,2% (p=0.008)  |  |
|  | HAI               |                 | Syst. CTX        |  |
|  |                   | 29,6%           | 41,8% (p=0.223)  |  |
|  | 5J OS             |                 |                  |  |
|  | CTX               |                 | 0 CTX            |  |
|  |                   | 59,7%           | 45% (p=0.056)    |  |
|  | Intermediate risk |                 |                  |  |
|  |                   | 53,5%           | 36,5% (p=0.045)  |  |
|  | HAI               |                 | Syst. CTX        |  |
|  | 57,2%             | 66,0% (p=0.444) |                  |  |

|   |   |   |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
|---|---|---|-----------------------|--|--|----|------------|-----------|--------|-----|--------------|---------|-----|------------------------|---------|-----|--------------------------|-----------------|-----|-------------------------|--|--|--------------------------|---|
| <p>Rahbari 2014<br/>Retrospektive Fall-Kontrollstudie Single Center Deutschland<br/>[268]</p> | <p>Patientenanzahl 297, adj. CTX 116, keine adj. CTX 181<br/>- Rekrutierungszeitraum 2001-2009<br/>MSKCC-CRS &gt; 2 137 Pat. (43%)<br/>Einschlusskriterien:<br/>Kurative Lebermetastasenoperation bei KRK 2001-2009<br/>Ausschlusskriterien:<br/>Neoadj. Therapie<br/>Vorangegangene Lebermetastasenresektionen<br/>Extrahepatischer Befall</p> | <p>CTX (5-FU/FS vorwiegend Infusionsprotokoll 5 (38 Pat.), FOLFOX (65 Pat.) FOLFIRI (16 Pat.)</p> | <p>Keine CTX</p>      | <p>Einfluss einer adj. CTX auf OS, Risikostratifizierung nach dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center clinical risk score (MSKCC-CRS)</p> | <p>Unterschiede in den Patienteneigenschaften:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>CTX</td> <td>0 CTX</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>63</td> <td>64 (p=0.003)</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td></td> <td>HR adj. vs. 0 adj. CTX</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td>0.69 (0.49-0.98, p=0.04)</td> </tr> <tr> <td>MSKCC score &lt; 3</td> <td></td> <td>0.90 (0.57-1.43) p=0.67</td> </tr> <tr> <td>MSKCC score &gt; 2</td> <td></td> <td>0.40 (0.23-0.70) p=0.001</td> </tr> </table> |    | CTX        | 0 CTX     | Alter  | 63  | 64 (p=0.003) | OS      |     | HR adj. vs. 0 adj. CTX | Gesamt  |     | 0.69 (0.49-0.98, p=0.04) | MSKCC score < 3 |     | 0.90 (0.57-1.43) p=0.67 | MSKCC score > 2  |  | 0.40 (0.23-0.70) p=0.001 | <p>Adj. CTX after potentially curative resection of CRC liver metastases is associated with favorable outcome in high-risk patients, whereas it offers no survival benefit in patients with low-risk. The MSKCC-CRS might offer a tool to tailor adj. CTX after resection of liver metastases.<br/>Evidenzstärke 3b<br/>Nicht randomisiert, verschiedene CTX-Protokolle<br/>Unterschiede im Alter, so dass Risiko für Bias hoch ist</p> |
|   | CTX   | 0 CTX   |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| Alter   | 63  | 64 (p=0.003)  |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| OS  |   | HR adj. vs. 0 adj. CTX  |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| Gesamt  |   | 0.69 (0.49-0.98, p=0.04)  |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| MSKCC score < 3   |   | 0.90 (0.57-1.43) p=0.67   |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| MSKCC score > 2   |   | 0.40 (0.23-0.70) p=0.001  |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| <p>Hirokawa 2014<br/>Retrospektive Fall-Kontrollstudie Single Center Japan<br/>[269]</p>      | <p>Patientenanzahl 110 adj. CTX 77, keine adj. CTX 33<br/>- Rekrutierungszeitraum 2000-2010<br/>Alter: &gt;64 78%, &lt;65 32%<br/>Unterscheidung in high-score (34 Pat.) und low-score (76 Pat.) nach japan. Kriterien</p>  | <p>Adj. CTX (5-FU/FS; Tegafur/Uracil/FS, TS-1; FOLFOX, FOLFIRI, HAI)</p>                          | <p>Keine adj. CTX</p> | <p>OS<br/>Risikostratifizierung in high- und low-score<br/>Einfluss einer adj. CTX.</p>  | <table border="1"> <tr> <td>OS</td> <td>High-score</td> <td>Low-score</td> </tr> <tr> <td>1 Jahr</td> <td>85%</td> <td>97%</td> </tr> <tr> <td>3 Jahre</td> <td>37%</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>5 Jahre</td> <td>26%</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td>7 Jahre</td> <td>18%</td> <td>59%</td> </tr> </table>   | OS | High-score | Low-score | 1 Jahr | 85% | 97%          | 3 Jahre | 37% | 81%                    | 5 Jahre | 26% | 68%                      | 7 Jahre         | 18% | 59%                     | <p>Adjuvant CTX did not improve overall survival in patients with low-score.<br/>Evidenzstärke 3b<br/>Nicht randomisiert, Risiko für Bias hoch</p> |  |                          |   |
| OS  | High-score  | Low-score   |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| 1 Jahr  | 85%   | 97%   |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| 3 Jahre   | 37%   | 81%   |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| 5 Jahre   | 26%   | 68%   |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |
| 7 Jahre   | 18%   | 59%   |                       |  |  |    |            |           |        |     |              |         |     |                        |         |     |                          |                 |     |                         |  |  |                          |   |

Einschlusskriterien:

Kurative Resektion des Primärtumors  
Nur Lebermetastasen  
<5 Metastasen, < 5cm Größe

p<0.00001

OS und adj. CTX low score (52 Pat. adj. CTX, 24 Pat. keine adj. CTX) kein Unterschied, p=0.6085

OS und adj. CTX high score

|         | Adj. CTX (n=25) | 0 adj. CTX (n=9) |
|---------|-----------------|------------------|
| 1 Jahr  | 96%             | 56%              |
| 3 Jahre | 51%             | 0%               |
| 5 Jahre | 36%             | 0%               |

p<0.0001

|   |  |   |                       |                   |   |   |
|---|--|---|-----------------------|-------------------|---|---|
| <p>Brandi 2013<br/>Retrospective Fall-Kontrollstudie<br/>2 Zentren, USA<br/>[270]</p> | <p>Patientenanzahl 151<br/>adj. CTX 78, keine adj. CTX 73.<br/>15 Pat. neoadj. + adj. CTX<br/>131 Pat. mit Lebermetastasen, 20 Lungenmetastasen<br/><br/>- Rekrutierungszeitraum 1997-2004<br/>Med. Follow-up 42 Monate<br/><br/>Einschlusskriterien:<br/><br/>R0-Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen</p> | <p>Adj. CTX (5-FU (47 Pat.; Mayo 15, DE Gramont 28, Cape 4)), FOLFIRI (11 Pat.), FLOLFOX (11 Pat.), CAPOX (3 Pat.), CAPIRI (3 Pat.)</p> | <p>Keine adj. CTX</p> | <p>DFS<br/>OS</p> | <p>DFS CTX vs. 0 CTX<br/>16 Monate vs. 9.7 Monate (HR 1.56) p=0.014<br/><br/>5J DFS CTX vs. 0 CTX<br/>17.4% vs. 10.5%<br/><br/>Multivariate Analyse CTX vs. 0 CTX<br/>DFS 1.66 (1.15-2.41) p=0.006<br/>OS CTX vs. 0 CTX<br/>42 Monate vs. 39 Monate (p=0.8)</p> | <p>Adj. CTX showed a significant benefit on DFS.<br/><br/>Evidenzstärke 3b<br/><br/>Nicht randomisiert, Risiko für Bias hoch<br/><br/>kein Einfluss auf OS, verschiedene CTX Regime</p> |
|---|--|---|-----------------------|-------------------|---|---|

|   |   |  |                  |   |  |   |                        |    |                                  |  |  |          |             |             |        |       |       |   |
|---|---|--|------------------|---|--|---|------------------------|----|----------------------------------|--|--|----------|-------------|-------------|--------|-------|-------|---|
|   | Alter 18-75 J.<br>ECOG <3   |  |                  |   |  |   |                        |    |                                  |  |  |          |             |             |        |       |       |   |
| Faron 2014<br>[271]<br>Retrospektive<br>Fall-Kontroll-<br>studie<br>Single Center<br>Frankreich | <p>Patientenanzahl 179 (126 Männer, 53 Frauen)<br/>alle Pat. mit resektablen Lebermetastasen<br/>Med. Alter 60.5 J.<br/>Rekrutierungszeitraum 2000-2010<br/>Med. Follow-up &gt; 5 J.</p> <p>Einschlusskriterien:<br/>Resektable<br/>Lebermetastasen bei KRK</p> <p>Ausschlusskriterien:<br/>extrahepat. Metastasen<br/>geplante Downstaging von primär nicht resektablen Metastasen<br/>zweizeitige<br/>Metastasenresektion</p> | Chemotherapie mit FOLFOX<br>27 Pat. erhielten nur neoadj. CTX,<br>71 Pat. erhielten nur adj. CTX, 57 Pat. erhielten neoadj. + adj. CTX | 24 Pat. ohne CTX | OS<br>DFS<br>Vergleich prä- vs. postoperative CTX | <p>OS<br/>HR Preoperative Chemotherapie 0.96 (0.57-1.60) p=0.87<br/>HR Postoperative Chemotherapie 0.55 (0.35-0.87) p=0.01</p> <p>DFS<br/>HR Preoperative Chemotherapie 1.05 (0.66-1.66) p=0.83<br/>HR Postoperative Chemotherapie 0.54 (0.36-0.82) p=0.0004</p>   | <p>The survival benefit of FOLFOX in patients with resectable liver metastases may be provided by postoperative rather than preoperative administration.</p> <p>Evidenzstärke 3b</p> <p>Nicht randomisiert, Risiko für Bias hoch<br/>Keine Auswertung CTX vs. keine CTX</p> |                        |    |                                  |  |  |          |             |             |        |       |       |   |
| Nordlinger 2013<br>[272]<br>Rand. Prospektive<br>Multicenter<br>Phase 3 Studie                  | <p>Patientenanzahl 364, 182 perioperative CTX und OP, 182 OP</p> <p>- Rekrutierungszeitraum 2000-2004<br/>- Alter 63 J.<br/>- Metachron. Lebermetastasen 66%, synchron. Lebermetastasen 34%<br/>- Med. Follow-up 8.5 Jahre<br/>- Einschlusskriterien<br/>- 18-80J, WHO&lt;3<br/>KRK mit &lt; 4</p>  | Perioperative CTX FOLFOX4 6 Zyklen vor und nach der OP   | Primäre OP       | PFS<br>OS   | <p>Resektionsrate perioperative CTX + OP vs. OP 83 vs. 84%</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Perioperative CTX + OP</td> <td>OP</td> </tr> <tr> <td>Alle randomisierten Pat. (n=364)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Med. PFS</td> <td>20.0 Monate</td> <td>12.5 Monate</td> </tr> <tr> <td>3J-PFS</td> <td>38.2%</td> <td>30.3%</td> </tr> </table> |   | Perioperative CTX + OP | OP | Alle randomisierten Pat. (n=364) |  |  | Med. PFS | 20.0 Monate | 12.5 Monate | 3J-PFS | 38.2% | 30.3% | <p>We found no difference in overall survival with the addition of perioperative chemotherapy with FOLFOX4 compared with surgery alone for patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. However, the previously observed benefit in PFS means that perioperative chemotherapy with</p> |
|   | Perioperative CTX + OP  | OP   |                  |   |  |   |                        |    |                                  |  |  |          |             |             |        |       |       |   |
| Alle randomisierten Pat. (n=364)  |   |  |                  |   |  |   |                        |    |                                  |  |  |          |             |             |        |       |       |   |
| Med. PFS  | 20.0 Monate   | 12.5 Monate  |                  |   |  |   |                        |    |                                  |  |  |          |             |             |        |       |       |   |
| 3J-PFS  | 38.2%   | 30.3%  |                  |   |  |   |                        |    |                                  |  |  |          |             |             |        |       |       |   |

|          |   |                |  |  |          |                |                |        |       |       |  |                               |    |         |                |                |       |       |       |         |                |                |       |       |      |   |
|----------|---|----------------|--|--|----------|----------------|----------------|--------|-------|-------|--|-------------------------------|----|---------|----------------|----------------|-------|-------|-------|---------|----------------|----------------|-------|-------|------|---|
|          | resektablen<br>Lebermetastasen<br>keine extrahepat.<br>Metastasen<br>- Ausschlusskriterien<br>- Vorangegangene CTX mit<br>Oxaliplatin |                |  | <p>p=0.068</p> <p>Alle auswertbaren Pat. (n=342)</p> <table border="1"> <tr> <td>Med. PFS</td> <td>20.9<br/>Monate</td> <td>12.5<br/>Monate</td> </tr> <tr> <td>3J-PFS</td> <td>39.0%</td> <td>29.9%</td> </tr> </table> <p>p=0.035</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Periopera<br/>tive CTX<br/>+ OP</td> <td>OP</td> </tr> </table> <p>Alle randomisierten Pat. (n=364)</p> <table border="1"> <tr> <td>Med. OS</td> <td>61.3<br/>Monate</td> <td>54.3<br/>Monate</td> </tr> <tr> <td>5J-OS</td> <td>51.2%</td> <td>47.8%</td> </tr> </table> <p>p=0.34</p> <p>Alle auswertbaren Pat. (n=342)</p> <table border="1"> <tr> <td>Med. OS</td> <td>63.7<br/>Monate</td> <td>55.0<br/>Monate</td> </tr> <tr> <td>5J-OS</td> <td>52.4%</td> <td>48.3</td> </tr> </table> <p>p=0.30</p> | Med. PFS | 20.9<br>Monate | 12.5<br>Monate | 3J-PFS | 39.0% | 29.9% |  | Periopera<br>tive CTX<br>+ OP | OP | Med. OS | 61.3<br>Monate | 54.3<br>Monate | 5J-OS | 51.2% | 47.8% | Med. OS | 63.7<br>Monate | 55.0<br>Monate | 5J-OS | 52.4% | 48.3 | FOLFOX4 should remain<br>the reference treatment<br>for this population of<br>patients.<br>Evidenzstärke 2b |
| Med. PFS | 20.9<br>Monate  | 12.5<br>Monate |  |  |          |                |                |        |       |       |  |                               |    |         |                |                |       |       |       |         |                |                |       |       |      |   |
| 3J-PFS   | 39.0%   | 29.9%          |  |  |          |                |                |        |       |       |  |                               |    |         |                |                |       |       |       |         |                |                |       |       |      |   |
|          | Periopera<br>tive CTX<br>+ OP   | OP             |  |  |          |                |                |        |       |       |  |                               |    |         |                |                |       |       |       |         |                |                |       |       |      |   |
| Med. OS  | 61.3<br>Monate  | 54.3<br>Monate |  |  |          |                |                |        |       |       |  |                               |    |         |                |                |       |       |       |         |                |                |       |       |      |   |
| 5J-OS    | 51.2%   | 47.8%          |  |  |          |                |                |        |       |       |  |                               |    |         |                |                |       |       |       |         |                |                |       |       |      |   |
| Med. OS  | 63.7<br>Monate  | 55.0<br>Monate |  |  |          |                |                |        |       |       |  |                               |    |         |                |                |       |       |       |         |                |                |       |       |      |   |
| 5J-OS    | 52.4%   | 48.3           |  |  |          |                |                |        |       |       |  |                               |    |         |                |                |       |       |       |         |                |                |       |       |      |   |

Zusammenfassung der Daten:

Neoadjuvante/perioperative Therapie: 1 systematic review, 1 randomisierte Studie, mehrere retrospektive Analysen (Evidenzstärke 2b)

Insgesamt kein Einfluss auf OS nachweisbar.

Adjuvante / additive Therapie: 1 gepoolte Analyse von 2 randomisierten Studien, mehrere retrospektive Analysen (Evidenzstärke 2a)

in der gepoolten Analyse Verbesserung des 5J-DFS (36,7 vs. 27,7%), aber knapp nicht signifikant ( $p=0.058$ ), Verbesserung des 5J-OS (52,8 vs. 39,6) aber nicht signifikant ( $p=0.095$ ). Das 5-FU Bolus Regime, das bei den beiden Studien eingesetzt wurde, ist heute nicht mehr Standard.

In den retrospektiven Analysen Einfluss auf das DFS und teilweise OS aber bei fehlender Randomisierung Risiko für Bias zumal Unterschiede in den beiden Gruppen nachweisbar waren. In einigen Studien kein Einfluss auf OS. Einzelne Studien legen einen Nutzen bei höherem Rezidivrisiko (z.B. anhand des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center clinical risk score (MSKCC-CRS)) nahe. Insgesamt unbefriedigende Datenbasis.

Eine weitere Meta-Analyse vermischt größtenteils perioperative mit additiver Therapie, in einer Netzwerk-Meta-Analyse werden v.a. verschiedene CTX-Regime miteinander verglichen, so dass keine Aussage zu CTX vs. keiner CTX gemacht werden kann.

### 12.1.6.2. Schlüsselfrage: Kann eine Kombinationstherapie nach Tumoransprechen pausiert oder deeskaliert werden? Suchstrategie

#### Einschlusskriterien:

- KRK
- fortgeschrittenes Stadium
- Therapiepause oder Deeskalation einer Therapie nach Ansprechen
- prospektive Studie
- > 100 Patienten

Suche 29.05.2016

Search

(colorectal and (cancer or neoplasia) and metastatic and (maintenance or intermittent or stop or chemotherapy-free) and meta-analysis  
Ohne Zeiteinschränkung, englisch oder deutsch,

Treffer 8

Eingeschlossen 3

Ausgeschlossen 5

#### Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp            | Untersuchte Population   | Intervention       | Kontrolle                                      | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|------------------------------------|--|--------------------|--|--------------------------|---|---|
| Zhao 2016<br>Meta-Analyse<br>[273] | - 6 Studien identifiziert<br>(Chibaudel 2009;<br>Simkens 2015;<br>Hegewisch-Becker<br>2015; Tournigand<br>2006 ;<br>Diaz-Rubio 2012 ;<br>Yalcin 2013),<br>2454 Patienten<br><br>- Literatursuche bis<br>3/2015 | Erhaltungstherapie | Unterbrechung /<br>kontinuierliche<br>Therapie | PFS<br>OS                | Erhaltungstherapie vs. Unterbrechung<br>(4 Studien)<br>PFS HR 0.53 (95%CI 0.40-0.69)<br>OS HR 0.84 (95%CI 0.70-1.00)<br><br>Erhaltungstherapie vs. kontinuierliche<br>Therapie (3 Studien)<br>PFS HR 1.18 (95%CI 0.96-1.46)<br>OS HR 1.05 (95%CI 0.98-1.27) | The efficacy of a<br>maintenance<br>treatment strategy<br>with first-line<br>systemic therapies<br>appears to be<br>comparable to that of<br>continuous treatment.<br>The benefits of a<br>maintenance strategy |



| Referenz/<br>Studientyp               | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle                     | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---------------------------------------|---|---|-------------------------------|--------------------------|--|---|
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschlusskriterien :<br/>Metastasiertes KRK<br/>Kontinuierliche CTX<br/>versus ErhaltungsCTX<br/>oder ErhaltungsCTX<br/>versus<br/>Unterbrechung der<br/>CTX<br/>OS, Phase II/III RCT<br/>(nur<br/>Volltextpublikationen<br/>)</li> <li>- Ausschlusskriterien<br/>keine<br/>Vergleichsgruppe<br/>Vergleich<br/>kontinuierliche mit<br/>intermittierender CTX</li> </ul> |   |                               |                          | Anteil Pat. mit Grad 3/ 4 Tox.<br>HR 0.78 (95%CI 0.56-1.08)  | <p>included reduced incidence of cumulative grade 3/4 toxicity, particularly neutropenia, neuropathy, and hand-foot syndrome.</p> <p>Evidenzstärke 1a</p> <p>Betrifft nur First Line Therapie, heterogenes Design der einzelnen Studien</p>           |
| Pereira 2015<br>Meta-Analyse<br>[274] | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 Studien identifiziert (Maughan 2003 ; Chibaudel 2009 ; Alexopoulos 2006 ; Adams 2011 ; Koopman 2014 ; Hegewisch-Becker 2014), 3061 Patienten, 5 mit Oxaliplatin-haltigem Protokoll, 2 mit Antikörper.</li> <li>- Medianes Follow-up 13-48 Monate</li> <li>- Literatursuche bis 11/2014</li> </ul>  | Unterbrechung der CTX und Wiederaufnahme bei Progress | Durchgehende CTX bis Progress | OS                       | <p>OS kontinuierliche Therapie vs. Therapiepausen<br/>HR 0.93 (95%CI 0.85-1.02) p=0.12</p> <p>HR für Studien, in denen Randomisierung beim Beginn der Erstlinientherapie erfolgte (2 Studien):<br/>HR 0.92 (95%CI 0.63-1.23) p=0.13</p> <p>HR für Studien, in denen Randomisierung nach Induktionschemotherapie erfolgte (3 Studien):<br/>HR 0.90 (95%CI 0.82-0.99) p=0.02</p> | <p>Compared with first-line continuous chemotherapy administered until disease progression, complete treatment stop did not have a detrimental impact on the overall survival of patients with mCRC. in overall survival.</p> <p>Evidenzstärke 1a</p> |

| Referenz/<br>Studientyp             | Untersuchte Population  | Intervention             | Kontrolle                            | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|-------------------------------------|---|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--|--|
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschlusskriterien :<br/>Metastasiertes KRK<br/>First-Line<br/>Chemotherapie<br/>Kontinuierliche CTX<br/>bis Progress vs.<br/>Unterbrechung der<br/>CTX bis Progress<br/>OS, RCT (auch<br/>Abstracts)</li> <li>- Ausschlusskriterien<br/>Start-Kriterien<br/>unabhängig vom<br/>Progress der<br/>Erkrankung</li> </ul>  |                          |                                      |                          | <p>Mediane chemotherapiefreie Zeit 3.9 Monate (3.6-4.3)</p> <p>Quality of Life (4 Studien):<br/>keine Meta-Analyse möglich, in 2 Studien kein Unterschied zwischen den beiden Armen, in einer Studie bessere QoL in der Stop-Gruppe, in einer weiteren Studie ebenfalls aber klinisch nicht relevant. NW-Rate in einzelnen NW in 3 Studien unterschiedlich.</p>  | Betrifft nur First Line Therapie, heterogenes Design der einzelnen Studien   |
| Berry 2015<br>Meta-Analyse<br>[275] | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 Studien identifiziert (Maughan 2003 ; Tournigand 2006 ; Grothey 2008 ; Alexopoulos 2006 ; Chibaudel 2009 ; Adams 2011 ; Labianca 2011 ; Koopman 2014 ; Diaz-Rubio 2012 ; Tveit 2012 ; Yalcin 2012<br/>4854 Patienten</li> <li>- 8 Studien mit HR (Unterbrechung 5 Studien, Erhaltung mit 5-FU 1 Studie und</li> </ul> | Kontinuierliche Therapie | Unterbrechung bzw Erhaltungstherapie | OS                       | <p>OS kontinuierliche Therapie vs. Unterbrechung/Erhaltungstherapie (8 Studien)<br/>HR 1.03 (95%CI 0.965-1.10) p=0.38</p> <p>OS kontinuierliche Therapie vs Erhaltungstherapie (3 Studien)<br/>HR 1.00 (95%CI 0.88-1.14)</p> <p>OS kontinuierliche Therapie vs. Unterbrechung (5 Studien)<br/>HR 1.03 (95%CI 0.94-1.14)</p> <p>OS kontinuierliche Therapie vs. Unterbrechung (nur Kombinationstherapien (3 Studien)<br/>HR 1.10 (95%CI 1.00-1.20) p=0.05</p> | Intermittent strategies of delivering systemic treatment of mCRC do not result in a clinically significant reduction in OS compared with a continuous strategy of delivery, and should be part of an informed discussion of treatment options with patients with mCRC.<br><br>Evidenzstärke 1a |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population   | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|-------------------------|--|--------------|-----------|--------------------------|---|---|
|                         | Antikörper<br>2 Studien<br>- Literatursuche 2000-<br>3/2014<br>- Einschlusskriterien :<br>Metastasiertes KKR<br>Kontinuierliche CTX<br>versus<br>Unterbrechung oder<br>ErhaltungsCTX<br>OS, Phase II/III RCT<br>(inkl. Abstracts)<br>- Ausschlusskriterien<br>keine<br>Vergleichsgruppe<br>Vergleich<br>kontinuierliche mit<br>intermittierender CTX |              |           |                          | Grad 3/ 4Toxizität:<br>Anämierate vergleichbar<br>mehr Neutropenie unter kontinuierlicher<br>Therapie<br>unter interm. Therapie mehr<br>Nausea/Erbrechen, Mukositis, Hand-Fuß-<br>Syndrom<br>unter kontinuierlicher Therapie mehr:<br>Fatigue, Neurol. Tox., Hand-Fuß-Syndrom | Betrifft nur First Line<br>Therapie, heterogenes<br>Design der einzelnen<br>Studien |

#### Zusammenfassung der Daten:

3 Meta-Analysen identifiziert. Diese zeigen übereinstimmend, dass eine Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer kontinuierlichen Therapie ohne signifikante Änderung des OS durchgeführt werden kann. Im Vergleich einer kontinuierlichen Chemotherapie mit einer Unterbrechung der Therapie war der Unterschied im OS gering (HR um 0.10 vermindert) aber teilweise signifikant. Die Nebenwirkungsrate scheint durch eine intermittierende Therapie bzw. Therapieunterbrechung zum Teil geringer zu sein. Es zeichnet sich ein Trend zu einer besseren Lebensqualität im Unterbrechungsarm auf, dieser Parameter wurde jedoch nur in wenigen Studien erfasst und dies mit unterschiedlichen Scores.

**12.1.6.3. Schlüsselfrage Wann sollte FOLFOXIRI eingesetzt werden?****Einschlusskriterien:**

KRK-Patienten mit Metastasen

Vergleich Kombinationstherapie FOLFOXIRI vs. FOLFOX oder FOLFIRI

Angabe von DFS, OS, Toxizität

**Ausschlusskriterien:**

Keine Vergleichsgruppe zu FOLFOXIRI

**Suchstrategie:**

Metastatic colorectal cancer chemotherapy + (irinotecan and oxaliplatin and fluorouracil and FOLFOXIRI)

Treffer: 45

Aufgenommen: 3

Ausgeschlossen 42

## Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp   | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|---|---|---|---------------------------|---|--|
| Montagni<br>2011[276]<br><br>Meta-Analyse   | 2 Studien identifiziert (2<br>RCT, Souglakos (2006) und<br>Falcone (2007))<br>520 Patienten<br><br>Einschlusskriterien:<br><br>Metastasiertes KRK<br>ECOG 0-2<br>FOLFOXIRI vs. FOLFOX<br>Alter 18-75, in einer Studie<br>keine Altersbeschränkung | FOLFOXIRI   | FOLFIRI   | OS, PFS, Response<br>rate | PFS HR 0.72 (0.60-0.88)<br>OS HR 0.71 (0.55-0.91)<br>Response Rate HR 2.05 (1.44-2.91)<br>R0-resection HR (2.79 (1.39-5.58)<br>Schwerwiegende NW (Grad3/4)<br><br>OR<br><br>Neutro-<br>penie 1.85 (1.28-2.67) p<0.001<br><br>Übelkeit /<br>Erbrechen 2.68 (1.21-5.93) p=0.015<br><br>Diarrhoen 2.54 (1.58-4.09) p<0.001<br><br>Neurol. 14.66 (1.91-112.38) p=0.01 | FOLFOXIRI confers<br>significant benefit in<br>PFS, survival,<br>response and R0-<br>resection rates but is<br>more toxic compared<br>with FOLFIRI.<br><br>Evidenzstärke 1b<br><br>Fallzahl limitiert. |
| Gruenberger<br>2015[277]<br><br>Prospektive<br>randomisierte<br>Phase II Studie<br>(Olivia) | - Patientenzahl (n = 80,<br>Beva-FOLFOXIR 41, Beva-<br>FOLFOX 39)<br>- 16 Zentren, in Europa<br>- Rekrutierungszeitraum<br>2008-2011<br>- Medianes Follow-up<br>- Medianes Alter Arm A 63 J,<br>Arm B 57 J.                                       | Arm A<br>Bevacizumab<br>5 mg/kg KG<br>+ FOLFOXIRI<br>(Oxaliplatin<br>85mg/m <sup>2</sup> ,<br>Irinotecan 165<br>mg/m <sup>2</sup><br>Folsäure 200 | Arm B<br>Bevacizumab<br>5 mg/kg KG<br>+ mFOLFOX6<br>(Oxali-<br>platin<br>85mg/m <sup>2</sup> ,<br>Folsäure 400<br>mg/m <sup>2</sup> , 5FU | Overall resection<br>rate | Resektionsrate (95%CI) / R0-Resektion<br>Arm A: 61% (45-76) / R0 49%<br>Arm B: 49% (32-65) / R0 23%<br><br>Response Rate<br>Arm A: 81% (65-91)<br>Arm B: 62% (45-77)<br><br>Medianes PFS<br>Arm A: 18.6 Monate (12.9-22.3)  | Bevacizumab-<br>FOLFOXIRI was<br>associated with<br>higher response and<br>resection rates and<br>prolonged PFS versus<br>Bevacizumab-<br>mFOLFOX6 in<br>patients with initially<br>unresectable liver |

|   |   |   |   |  |       |       |             |     |     |          |     |     |                        |     |    |  |
|---|---|---|---|--|-------|-------|-------------|-----|-----|----------|-----|-----|------------------------|-----|----|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschlusskriterien:<br/>metastasiertes KRK mit Metastasen beschränkt auf die Leber<br/>primäre Irresektabilität der Metastasen<br/>Alter ≥18 J.<br/>ECOG ≤1</li> <li>- Ausschlusskriterien:<br/>(neo)adjuvant CTX&lt; 6 Monate vor Einschluss<br/>extrahepatische Metastasen</li> </ul> | <p>mg/m<sup>2</sup>, 5FU<br/>200 mg/m<sup>2</sup><br/>(Bolus) gefolgt<br/>von 5FU 3200<br/>mg/m<sup>2</sup> über<br/>48h) alle 2<br/>Wochen</p> | <p>400 mg/m<sup>2</sup><br/>(Bolus)<br/>gefolgt von<br/>5FU 2400<br/>mg/m<sup>2</sup> über<br/>46h) alle 2<br/>Wochen</p> | <p>Arm B: 11.5 Monate (9.6-13.6)</p> <p>Schwerwiegende NW (Grad3-5)</p> <table border="0" style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Arm A</td> <td style="text-align: center;">Arm B</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td style="text-align: center;">50%</td> <td style="text-align: center;">35%</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td style="text-align: center;">30%</td> <td style="text-align: center;">14%</td> </tr> <tr> <td>Febrile<br/>Neutropenie</td> <td style="text-align: center;">13%</td> <td style="text-align: center;">8%</td> </tr> </table> <p>Therapieabbruch aufgrund von NW 20% vs. 35%.</p> |  | Arm A | Arm B | Neutropenie | 50% | 35% | Diarrhoe | 30% | 14% | Febrile<br>Neutropenie | 13% | 8% | <p>metastases from colorectal cancer. Toxicity was increased but manageable.</p> <p>Evidenzstärke 2b</p> <p>Kleine Fallzahl. Resektionsrate im Vergleich zu anderen Studien sehr hoch.</p> |
|   | Arm A   | Arm B   |   |  |       |       |             |     |     |          |     |     |                        |     |    |  |
| Neutropenie   | 50%   | 35%   |   |  |       |       |             |     |     |          |     |     |                        |     |    |  |
| Diarrhoe  | 30%   | 14%   |   |  |       |       |             |     |     |          |     |     |                        |     |    |  |
| Febrile<br>Neutropenie  | 13%   | 8%  |   |  |       |       |             |     |     |          |     |     |                        |     |    |  |

|  |   |  |  |                   |  |   |
|--|---|--|--|-------------------|--|---|
| <p>Cremolini 2015[278]</p> <p>Prospektive randomisierte Phase III Studie (Tribe)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenanzahl (n = 508, 256 Arm A, 252 Arm B, 21% nur Lebermetastasen, BRAF-Mutationen 7% (Arm A 12, FOLFOXIRI 16)</li> <li>- 34 Zentren in Italien,</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 7/2008-5/2011</li> <li>- Medianes Follow-up 48.1 Monate</li> <li>- Medianes Alter 60 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>metastasiertes KRK, Metastasen nicht resektabel<br/>Alter 18-70 (ECOG 0-2)<br/>71-75 J (ECOG 0)</li> </ul> | <p>Arm A<br/>FOLFIRI<br/>(Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> über 60 min, FS 200 mg/m<sup>2</sup> über 2h, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus, 2400 mg/46h)<br/>+Bevacizumab 5mg/kg<br/>KG</p> | <p>Arm B<br/>FOLFOXIRI<br/>(Irinotecan 165 mg/ m<sup>2</sup> über 60 min, Oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> + FS 200 mg/m<sup>2</sup> über 2h, 5-FU 3200 mg/46h<br/>+Bevacizumab 5mg/kg</p> | <p>OS<br/>PFS</p> | <p>Medianes OS Arm B vs. Arm A<br/>29.8 vs. 25.8 Monate<br/>HR 0.80 (0.65-0.98) p=0.03</p> <p>PFS Arm B vs. Arm A<br/>12.3 vs. 9.7 Monate<br/>HR 0.77 (0.65-0.93) p=.006</p> <p>BRAF-Mutation Arm B vs. Arm A<br/>OS 19.0 vs. 10.7 Monate<br/>HR 0.54 (0.24-1.20)<br/>PFS 7.5 vs. 5.5 Monate<br/>HR 0.57 (0.27-1.23)</p> | <p>FOLFOXIRI plus bevacizumab is a feasible treatment option for those patients who meet the inclusion criteria of out present study.</p> <p>Evidenzstärke 1b</p> |
|--|---|--|--|-------------------|--|---|

|  |   |  |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|--|
|  | - Ausschlusskriterien:<br>Chemotherapie (außer adj.<br>CTX > 12 Monate) |  |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|--|

#### Zusammenfassung der Daten:

1 Meta-Analyse von 2 prospektiven rand. Studien sowie 2 weitere prospektive rand. Studien. In der Meta-Analyse wurde FOLFOXIRI mit FOLFIRI verglichen, in den beiden anderen Studien FOLFOXIRI + Beva mit FOLFIRI + Beva. Die Daten zeigen übereinstimmend ein höhere Response-Rate, ein verlängertes PFS und OS, sowie in den Studie, die dies untersuchten eine höhere sekundäre R0-Resektionsrate von Lebermetastasen. Die Nebenwirkungsrate war in der FOLFOXIRI sign. höher als in der FOLFIRI-Gruppe. In der Tribe-Studie fand sich für die wenigen Pat. (28 (7%)) mit BRAF-Mutation, was mit einer schlechteren Prognose einhergeht, eine höhere PFS und OS, was allerdings nicht signifikant war.

**12.1.6.4. Schlüsselfrage: Ist eine Kombinationstherapie von einem EGFR-Ak und VEGF-pathway Inhibitor sinnvoll?****Einschlusskriterien:**

KRK-Patienten mit Metastasen

Vergleich Kombinationstherapie mit VEGF-pathway Inhibitor + EGFR-Ak vs. Therapie mit VEGF-pathway Inhibitor oder EGFR-Ak

Angabe von DFS, OS, Toxizität

**Suchstrategie**

Search 24.05.2016 metastatic colorectal cancer chemotherapy combination Bevacizumab and (EGFR-antibody or cetuximab or panitumumab)

Filters Humans; English; German; Clinical Trial

Treffer: 38

Aufgenommen: 3

Ausgeschlossen 35



## Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle   | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse          |       |       |             |     |      |             |     |      |         |       |      |                |      |       |  |
|--|---|---|---|---|--|---|-------|-------|-------------|-----|------|-------------|-----|------|---------|-------|------|----------------|------|-------|--|
| Saltz 2012<br>[279]<br><br>Prospek-tive<br>randomisierte<br>Phase III Studie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 247, Arm A 124, Arm B 123, KRAS-Exon 2 Mutation retrospektiv Arm A 41%, Arm B 36%)</li> <li>- Multicenter Studie, USA</li> <li>- Einschlusskriterien: metastasiertes KRK ECOG 0/1</li> <li>- Ausschlusskriterien : vorangegangene CTX für metastasierte Erkrankung (incl. adj. CTX mit Oxaliplatin, Cetuximab, Bevacizumab) ZNS-Metastasen</li> </ul> | <p>Arm A</p> <p>Tag 1 + 15<br/>Bevacizumab 5 mg/kg KG,<br/>Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, LV 400 mg /m<sup>2</sup> 2h, 5FU 400mg/m<sup>2</sup><br/>Bolus, 2400 mg/48h,<br/>Wiederho-lung Tag 29</p> | <p>Arm B</p> <p>Tag 1,8,15,22<br/>Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> (erste Gabe 400 mg/m<sup>2</sup>) + Tag 1 + 15<br/>Bevacizumab 5 mg/kg KG,<br/>Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, LV 400 mg/m<sup>2</sup> 2h, 5FU 400mg/m<sup>2</sup><br/>Bolus, 2400 mg/48h,<br/>Wieder-holung Tag 29</p> | <p>PFS nach 12 Monaten</p> <p>ORR</p> <p>OS</p> <p>Nebenwir-kungsrate</p> | <p>PFS nach 12 Monaten Arm A vs. Arm B 45% vs. 32% (p=0.03)</p> <p>Medianes PFS 11.0 vs. 8.3 Monate</p> <p>Arm A KRAS-Mutation vs. WT 12.1 vs. 10.9 Monate</p> <p>Arm B KRAS-Mutation vs. WT 8 vs. 8.8 Monate</p> <p>Medianes OS Arm A vs. Arm B 21.3 vs. 19.5 Monate (p=0.13)</p> <p>Schwerwiegende NW (Grad3/4)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm A</th> <th>Arm B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>28%</td> <td>7.4%</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie</td> <td>11%</td> <td>0.8%</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>11.9%</td> <td>2.5%</td> </tr> <tr> <td>Haut-toxizität</td> <td>0.8%</td> <td>17.4%</td> </tr> </tbody> </table> |   | Arm A | Arm B | Neutropenie | 28% | 7.4% | Neuropathie | 11% | 0.8% | Fatigue | 11.9% | 2.5% | Haut-toxizität | 0.8% | 17.4% | <p>The combination of 5FU/FS + Beva + Cetuximab was not superior to mFOLFOX6 + Beva in terms of 12 months PFS and was not more acceptable to patients.</p> <p>Evidenzstärke 1b</p> |
|  | Arm A   | Arm B   |   |   |  |   |       |       |             |     |      |             |     |      |         |       |      |                |      |       |  |
| Neutropenie  | 28%   | 7.4%  |   |   |  |   |       |       |             |     |      |             |     |      |         |       |      |                |      |       |  |
| Neuropathie  | 11%   | 0.8%  |   |   |  |   |       |       |             |     |      |             |     |      |         |       |      |                |      |       |  |
| Fatigue  | 11.9%   | 2.5%  |   |   |  |   |       |       |             |     |      |             |     |      |         |       |      |                |      |       |  |
| Haut-toxizität   | 0.8%  | 17.4%   |   |   |  |   |       |       |             |     |      |             |     |      |         |       |      |                |      |       |  |
| Hecht 2009<br>[280]  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 1053, Arm A 528 Pat. (Oxaliplatin 413, Irinotecan 115 ; Arm B 525</li> </ul>  | <p>Arm A</p> <p>(Oxaliplatin + 5FU/FS oder</p>  | <p>Arm B</p> <p>Oxaliplatin + 5FU/FS oder</p>   | <p>PFS im Oxaliplatinar m</p>   | <p>Abbruch nach geplanter Interimanalyse von 812 Oxaliplatinpatienten</p> <p>PFS Oxaliplatin Arm A vs. Arm B</p>   | <p>The addition of panitumumab to bevacizumab and</p> |       |       |             |     |      |             |     |      |         |       |      |                |      |       |  |

|  |  |  |  |  |   |                |           |          |
|--|--|--|--|--|---|----------------|-----------|----------|
| Prospek-tive randomi-sierte Phase III Studie | Pat. (Oxaliplatin 410, Irinotecan 115)<br>- Multicenter Studie,<br>- Rekrutierungszeitraum 3/2005-10/2006<br>- Medianes Alter 59-62 J.<br>- Einschlusskriterien: metastasiertes KRK ECOG 0/1<br>- Ausschlusskriterien : vorangegangene CTX (incl. adj. CTX < 6 Monate) | Irinotecan + 5FU/FS) + Bevacicumab + Panitumumab 6 mg/kg alle 2 Wochen | Irinotecan + 5FU/FS) + Bevacicumab alle 2 Wochen | HR 1.27 (1.06-1.52)<br>Medianes PFS Oxaliplatin Arm A vs. Arm B 10.0 vs. 11.4 Monate<br>Medianes PFS Irinotecan Arm A vs. Arm B 10.1 vs. 11.9 Monate<br>HR 1.57 (0.71-3.46)<br>Medianes Überleben Arm A 19.4 Monate vs. Arm B 24.5 Monate<br>Grad 3/ 4 Nebenwirkungen: | oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy results in increased toxicity and decreased PFS.<br><br>Evidenzstärke 1b<br><br>Keine Änderung des Ergebnisses nach Berücksichtigung der nachträglich durchgeführten KRAS-Analyse |                |           |          |
|  |  |  |  |  |   | Hauttoxiz.     | Arm A 36% | Arm B 1% |
|  |  |  |  |  |   | Diarrhoen      | 24%       | 13%      |
|  |  |  |  |  |   | Infektionen    | 19%       | 10%      |
|  |  |  |  |  |   | Lungen-embolie | 6%        | 4%       |

|  |  |  |   |     |   |  |            |       |       |
|--|--|--|---|-----|---|--|------------|-------|-------|
| Tol 2009 [281]<br>Prospek-tive randomi-sierte Phase III Studie | - Patientenzahl (n= 755, 378 Arm A, 377 Arm B KRAS-Mutation Arm A 108, Arm B 98)<br>- 79 Zentren in NL,<br>- Rekrutierungszeitraum 6/2005 - 12/2006<br>- Medianes Alter 62 J.<br>- Einschlusskriterien: Alter ≥ 18 J. Metastasiertes KRK in nicht kurativer Situation keine vorangegangene CTX (inkl. adj. CTX < 6 Monate) WHO 0-1 | Arm A<br>Capecitabine 2000mg/m <sup>2</sup> Tag1-14+<br>Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> Tag 1+<br>Bevacizumab 7.5 mg/kg KG an Tag 1<br>Wieder-holung alle 3 Wochen | Arm B<br>Capecitabine 2000mg/m <sup>2</sup> Tag1-14+<br>Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> Tag 1+<br>Bevacizumab 7.5 mg/kg KG an Tag 1+<br>Cetuximab 400mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 gefolgt von 250mg/m <sup>2</sup> wöchentlich. | PFS | Medianes PFS Arm A vs. Arm B 10.7 Monate vs. 9.4 Monate p=0.01<br>OS Arm A vs. Arm B 20.3 Monate vs. 19.4 Monate<br>Response Rate Arm A vs. Arm B 50.0% vs. 52.7% p=0.49<br>Grad 3/ 4 Nebenwirkungen: | The addition of cetuximab to capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab resulted in significantly shorter progression free survival and inferior quality of life.<br><br>Evidenzstärke 1b<br><br>Keine Änderung des Ergebnisses |            |       |       |
|  |  |  |   |     |   |  |            | Arm A | Arm B |
|  |  |  |   |     |   |  | Alle       | 73.2% | 81.7% |
|  |  |  |   |     |   |  | Hauttoxiz. | 20.8% | 39.1% |

|  |   |  |                               |  |  |  |  |
|--|---|--|-------------------------------|--|--|--|--|
|  | - Ausschlusskriterien<br>Neuropathie > Grad 1 |  | Wiederholung<br>alle 3 Wochen |  | Diarrhoen 19% 26%  |  | nach<br>Berücksichtigung<br>der nachträglich<br>durchgeführten<br>KRAS-Analyse |
|  |   |  |                               |  | Therapieabbruch aufgrund von NW Arm A<br>25.9%, Arm B 29.6% p=0.28 |  |  |

#### Zusammenfassung der Daten:

3 prospektive Studien, die übereinstimmend zeigen, dass eine Polychemotherapie in Kombination mit EGFR-Ak und Bevacizumab gegenüber einer Polychemotherapie in Kombination mit Bevacizumab mit einem verminderten PFS und mit erhöhter Toxizität einhergeht. In allen drei Studien wurde eine oxaliplatinhaltige Therapie eingesetzt, in einer Studie zusätzlich eine Irinotecanhaltige Therapie.

12.1.6.5. **Schlüsselfrage: Müssen bei einer Leberresektion nach Chemotherapie auch die Segmente mit nicht mehr nachweisbaren Metastasen reseziert werden?**

**Einschlusskriterien:**

Patienten mit synchronen oder metachronen Lebermetastasen, die nicht primär operiert wurden

Erhalt systemische Chemotherapie

Eine oder mehrere nicht mehr nachweisbare Lebermetastasen unter der Chemotherapie

Follow-up mindestens 12 Monate

**Ausschlusskriterien:**

Keine Aussage zu Lokalrezidiven

**Suchstrategie**

Suchbegriffe: colorectal cancer (disappearing or missing or complete response) liver metastases

Suchlauf 23.05.2016

Colorectal cancer (disappearing or missing or complete response) liver metastases

Filters: Human, English or German

Treffer: 140

Eingeschlossen: 8 sowie 1 weiterer Artikel über Handsuche

Ausgeschlossen 132

## Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp                            | Untersuchte Population   | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|--|--------------|-----------|---|---|---|
| Ono 2012<br>[282]<br>Retrospek-tive<br>Analyse     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 125 Patienten mit Lebermetastasen und CTX (FOLFOX6 +/- Bevacizumab)</li> <li>- 5 Patienten mit 44 Lebermetastasen (median 8), die im Verlauf unter CTX im CT nicht mehr nachweisbar waren. 2 Männer, 3 Frauen</li> <li>- Japan</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 2006-2010</li> <li>- Medianes Follow-up 35.4 Monate</li> <li>- Einschlusskriterien: Pat. mit Lebermetastasen, die CTX erhielten und im Verlauf im CT keine Metastasen mehr nachweisbar hatten</li> </ul> |              |           | Zeit bis zum Rezidiv von im CT nicht mehr nachweisbaren Lebermetastasen         | <p>5/125 Pat (4%) mit Verschwinden aller Lebermetastasen (44) nach 9-15 FOLFOX6 Zyklen (4 + Beva) im Median nach 6.5 Monaten.</p> <p>2 Läsionen wurden reseziert ohne nachweisbare vitale Tumorzellen</p> <p>3/5 Pat. mit Rezidiv von mindestens 1 Lebermetastase</p> <p>36/44 Metastasen mit radiologischer Remission<br/>8/44 Metastasen mit radiologischem Rezidiv<br/>Rezidivraten nach 1J. 9.1%, 2J 9.1, 3J. 31.1%</p> | <p>The results suggest that the sites of disappearing liver metastases may be left unresected but should be carefully monitored during follow-up</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>retrospektive Analyse, kleine Fallzahl</p> |
| Ferrero 2012<br>[283]<br>Retrospek-tive<br>Analyse | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n=292 mit Resektion von Lebermetastasen bei KRK, 33 Pat. mit 67 im CT (teilweise MRT/PET) nicht mehr nachweisbaren Metastasen unter CTX (5-</li> </ul>   |              |           | Intraoperative Detektions-rate von Resttumorgewebe von Lebermetastasen nach CTX | Intraoperative makroskopisch Nachweis von 6/67 Metastasen, durch intraoperatives Sono 39/67. Pathologisch keine Tumorzellen nachweisbar in 27%.   | <p>Systematic US exploration of the liver leads to increase the intraoperative detection rate of DLMs.</p> <p>Furthermore the majority of DLMs identified by</p>  |

| Referenz/<br>Studientyp                                     | Untersuchte Population  | Intervention                   | Kontrolle                          | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|---|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------|---|--|
|   | <p>FU, Oxaliplatin, Irinotecan))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rekrutierungszeitraum 2004-2008</li> <li>- Single center, Italien</li> <li>- Med. Alter 62 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Pat. mit Lebermetastasen und präoperativer CTX und Laparotomie &lt; 12 Lebermetastasen mind. 1 J. Follow-up nach OP</li> </ul>  |                                |                                    |                          | <p>Nur 22/67 Metastasen (33%) nicht mehr nachweisbar intraoperativ, 12/22 Areale reseziert. 2/12 Areale (16%) mit vitalen Tumorzellen.</p> <p>10 Areale belassen:<br/>-&gt; 6/10 Rezidiv &lt; 12 Monate<br/>-&gt; 4/10 ohne Rezidiv</p>   | <p>IOUS presents residual disease at pathological examination and should be treated.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>Retrospektive Analyse, kleine Fallzahl</p>  |
| <p>Van Vledder 2010 [284]</p> <p>Retrospek-tive Analyse</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenanzahl (n = 168) Patienten mit Lebermetastasen und CTX (verschiedene Protokolle)</li> <li>- 40 Patienten mit 127 Lebermetastasen, in 22 Patienten wurden alle Areale der nicht mehr nachweisbaren LM reseziert, 17 Pat. ohne Resektion</li> <li>- single center, USA</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 2000-2008</li> <li>- Medianes Alter 57 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Pat. mit Lebermetastasen und präoperativer CTX und Metastasenresektion</li> </ul> | Resektion aller Areale mit DLM | Keine Resektion der Areale mit DLM | Rezidivrisiko<br>OL      | <p>41/67 (61.2%) der resezierten DLM mit vitalen Tumorzellen</p> <p>Lokalrezidiv bei 21/45 (46.7%) DLM (10/17 (59%) Patienten), die belassen wurden, 5 Pat. zusätzlich mit neuen hepatischen Metastasen.</p> <p>OS zwischen Pat. mit resezierten Arealen und belassenen Arealen vergleichbar (p=0.66)</p> | <p>Disappearing liver metastases (DLM) were frequently observed in patients undergoing preoperative chemotherapy for liver metastases. Survival was comparable in patients with untreated DLM in spite of high intrahepatic recurrence rates.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>retrospektive Analyse, kleine Fallzahl</p> |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|-------------------------|---|--------------|-----------|---|--|--|
|                         | - Ausschlusskriterien:<br>extrahepat.<br>Tumormanifestation   |              |           |   |  |  |
| Auer 2010<br>[285]      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 435 Patienten mit Lebermetastasen und CTX (5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin, HAI)</li> <li>- 39 Patienten mit 166 Lebermetastasen, von denen 118 im Verlauf unter CTX im CT nicht mehr nachweisbar waren.</li> <li>- single center, USA</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 2000-2003</li> <li>- Medianes Follow-up 40.7 Monate</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>&lt;12 Lebermetastasen vor CTX<br/>wenigstens 1 nicht mehr nachweisbare Lebermetastase (DLM) unter CTX<br/>Resektion des Lebersegments mit DLM oder radiologischer Verlauf &gt; 1 J. nach DLM-Nachweis</li> </ul> |              |           | Anteil von kompletter Remission (CR) von unter CTX radiologisch (CT) nicht mehr nachweisbaren Lebermetastasen | <p>39/435 (9%) mit Verschwinden von 118/166 Lebermetastasen<br/>23/435 (5,3%) mit Verschwinden aller Lebermetastasen<br/>Mediane Zeit bis Verschwinden der Lebermetastasen 5.8 Monate</p> <p>68 Lebermetastasen reseziert, 50 Leber-metastasen wurden belassen und nachverfolgt.<br/>44/68 (64,7%) resezierten Lebermetastasen ohne vitale Tumorzellen<br/>75 Lebermetastasen (66%) mit CR (44 pathologisch, 31 klinisch)</p> <p>17/39 (44%) der Pat. mit DLM blieben im Verlauf tumorfrei, davon 2/7, die nicht reseziert wurden.</p> <p>4/5 (80%) Lebermetastasen in Pat. ohne CTX nach Nachweis von DLM mit Rezidiv im Verlauf<br/>15/45 (33%) Lebermetastasen in Pat. mit Fortführung der CTX mit Rezidiv im Verlauf.<br/>Chemotherapie im Verlauf bei 15/31 (48%) Lebermetastasen mit</p> | <p>Approximately 66% of disappearing liver metastases represented a true complete remission according to assessment by resection or radiologic follow-up.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>retrospektive Analyse, kleine Fallzahl</p> |

| Referenz/<br>Studientyp                           | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|---|---|--------------|-----------|---|---|---|
|   |   |              |           |   | <p>klinischer CR gestoppt mit med. Follow-up von 10 Monaten.</p> <p>Faktoren, die in der multivariaten Analyse mit einer CR assoziiert waren:<br/>           CEA-Normalisierung OR 4.6 (1.6-13.7) p=0.006<br/>           MRT nach DLM-Nachweis OR 4.7 (1.6-13.9) p=0.005<br/>           HAIP-Chemotherapie OR 6.2 (1.4-28.7) p=0.02</p> |   |
| Tanaka 2009<br>[286]<br>Retrospek-tive<br>Analyse | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenanzahl (n = 63) Patienten mit Lebermetastasen und CTX (verschiedene Regime inkl. HAI)</li> <li>- 63 Patienten mit 472 Lebermetastasen, von denen 86 im Verlauf unter CTX im CT nicht mehr nachweisbar waren.</li> <li>- single center, Japan</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1992-2007</li> <li>- Medianes Follow-up &gt; 1 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>Pat. mit Lebermetastasen bei KRK<br/>Leberresektion nach</li> </ul> |              |           | Zusammenhang zwischen kompletter klinischer Remission und kompletter pathologischer Remission von Lebermetastasen | <p>11/45 (24.4%) resezierte Metastasen mit vitalen Tumorzellen</p> <p>11/27 (40.7%) nicht mehr nachweisbaren belassenen Metastasen im Verlauf mit Lokalrezidiv</p> <p>Insgesamt Rezidiv oder nachweisbare Tumorzellen bei 22/72 (30.6%) der nicht mehr nachweisbaren Lebermetastasen.</p>   | <p>Little correlation was observed between imaging response of colorectal cancer liver metastases to chemotherapy and pathologic response.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>retrospektive Analyse, kleine Fallzahl</p> |



| Referenz/<br>Studientyp                                    | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|---|--------------|-----------|--|--|--|
|  | vorangegangener CTX   |              |           |  |  |  |
| Fiorentini<br>2008<br>[287]<br>Retrospek-tive<br>Fallserie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 243 Patienten die wegen Lebermetastasen behandelt wurden</li> <li>- 48 Patienten mit 106 nicht mehr nachweisbaren Lebermetastasen nach HAI</li> <li>- 10 Standorte, Italien</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1988-2002</li> <li>- Mean age 59 J.</li> <li>- Med. Follow-up 4.2 J.</li> <li>- Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;9 Lebermetastasen vor CTX</li> <li>mind. 1 nicht mehr nachweisbare Metastase im Verlauf im CT</li> <li>Hepatektomie &lt;12 Wo. Nach CT</li> <li>keine extrahepat. Manifestation</li> <li>Follow-up mind. 2 J. nach OP</li> </ul> </li> </ul> |              |           | Verlauf von Lebermetastasen, die nach HAI nicht mehr nachweisbar sind  | <p>Intraoperativ makroskopisch Tumornachweis bei 52/106 im CT nicht mehr nachweisbaren Metastasen.</p> <p>35 Areale mit nicht mehr nachweisbaren Metastasen wurden reseziert -&gt; Nachweis von vitalen Tumorzellen 22/35 (63%)</p> <p>Insgesamt nach 2 Jahren Rezidiv oder Nachweis von vitalen Tumorzellen in 86/106 (81.1%) von im CT nicht mehr nachweisbaren Metastasen</p> | <p>19% of patients had a long-lasting response. When feasible the site of the lesion that disappeared after intra-arterial CTX should be resected at surgery.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>retrospektive Analyse, kleine Fallzahl, alle Pat. erhielten HAI, die in D. einen geringen Stellenwert hat.</p> |
| Elias 2007<br>[288]<br>Retrospek-tive<br>Fallserie         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 228 Patienten mit Hepatektomie für Lebermetastasen und CTX (5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin, HAI)</li> </ul>  |              |           | Verlauf von Lebermetastasen, die nach CTX weder in der Bildgebung noch | 69/134 Lebermetastasen intraoperativ nicht nachweisbar (1 LM bei 7 Pat., bei einem Pat. 32 Metastasen)   | Colorectal liver metastases under CTX that vanish on high-quality imaging studies remain undetected during hepatectomy and   |

| Referenz/<br>Studientyp                                 | Untersuchte Population   | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte   | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|--|--------------|-----------|--|--|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 16 Patienten mit 134 Lebermetastasen, von denen mindestens 1 im Verlauf unter CTX weder im CT noch intraoperativ nachweisbar waren (7 Pat. mit HAI vor OP, 5 post-OP)</li> <li>- single center, Frankreich</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1999-2004</li> <li>- Mean age 59 J.</li> <li>- Med. Follow-up 4.2 J.</li> <li>- Einschlusskriterien: initial nicht resektable Lebermetastasen wenigstens 1 nicht mehr nachweisbare Lebermetastase (DLM) minimales Follow-up nach OP 2 J.</li> </ul> |              |           | intraoperativ nachweisbar sind   | <p>Resezierte Lebermetastasen mit vitalen Tumorzellen in 50% der Metastasen</p> <p>6/16 Pat. entwickelten Lokalrezidiv, 10/16 Pat. (62%) kein Lokalrezidiv</p> <p>6 Pat. mit extrahepat. Rezidiven</p>   | <p>ar left in place are definitively cured in 62% of cases.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>retrospektive Analyse, kleine Fallzahl, HAI in D. nur mit geringem Stellenwert</p>   |
| <p>Benoist 2006 [289]</p> <p>Retrospek-tive Analyse</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenanzahl (n = 586 Patienten mit Lebermetastasen und CTX (5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin)</li> <li>- 38 Patienten mit 183 (mean 4.8) Lebermetastasen, von denen 66 im Verlauf unter CTX im CT nicht mehr nachweisbar waren.</li> <li>- Alle Pat. erhielten nach OP additive CTX</li> </ul>   |              |           | Bedeutung einer kompletten Remission von Lebermetastasen unter CTX in der Bildgebung | <p>Palpation und intraoperative Sonographie: 46/66 (69,7%) der Metastasen nicht nachweisbar (29/38 Patienten (76.3%)) 20/66 (30.3%) der Metastasen makroskopisch nachweisbar (9/38 Patienten (23.7%))</p> <p>15 Areale mit nicht mehr nachweisbaren Metastasen wurden reseziert -&gt; 12/15 (80%) mit Nachweis vitaler Tumorzellen</p> | <p>In most patients receiving chemotherapy for colorectal liver metastases a complete response on CT scan does not mean cure.</p> <p>Evidenzstärke 4</p> <p>retrospektive Analyse, kleine Fallzahl, nahezu alle Pat. erhielten</p> |

| Referenz/<br>Studientyp              | Untersuchte Population   | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--------------------------------------|--|--------------|-----------|---|---|--|
|                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- single center, Frankreich</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1998-2004</li> <li>- Medianes Follow-up &gt; 1 J.</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;10 Lebermetastasen vor CTX</li> <li>wenigstens 1 nicht mehr nachweisbare Lebermetastase (DLM) unter CTX</li> <li>Resektion mit intraoperativem Sono &lt; 4 Wo.</li> <li>Follow-up ≥ 1 J.</li> </ul> </li> </ul>                          |              |           |   | <p>-&gt; 12 Pat. mit additiver CTX, 10/15 Patienten (66%) im Verlauf mit Rezidiv.</p> <p>31 Areale mit nicht mehr nachweisbaren Metastasen wurden belassen -&gt; alle Pat. mit CTX; nach einem Jahr Rezidiv bei 23/31 (74,2%) (11/14 Patienten (79%))</p> <p>Insgesamt Rezidiv oder nachweisbare Tumorzellen bei 55/66 (83%) der Lebermetastasen.</p> | weiterhin CTX bei Nachweis einer CR  |
| Elias 2004<br>[290]<br>Single Center | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl (n = 104 Patienten mit Resektion von Lebermetastasen und CTX (5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin, HAI)</li> <li>- 15 Patienten mit Lebermetastasen, die im Verlauf unter CTX im CT nicht mehr nachweisbar waren (5 nach HAI)</li> <li>- single center, Frankreich</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 1998-2002</li> <li>- Medianes Follow-up 31 Monate</li> <li>- Einschlusskriterien:<br/>initial nicht resektabel</li> </ul> |              |           | Rezidive von im CT und intraoperativ nicht mehr nachweisbaren Lebermetastasen | <p>4/15 Patienten mit intraoperativem Nachweis von den in der Bildgebung nicht mehr nachweisbaren Metastasen, 11/15 Pat. ohne intraoperativen Nachweis.</p> <p>8/11 (73%) Patienten mit intraoperativ nicht mehr nachweisbaren Metastasen im Verlauf ohne Rezidiv.</p> <p>Rezidive traten auf nach 5 (2 x) und 8 Monaten nach der Exploration auf</p> | <p>The disappearance of liver metastases after chemotherapy on high-quality imaging studies and after intra-operative liver exploration resulted in their definitive cure in approximately 70% of cases.</p> <p>Evidenzstärke 4 retrospektive Analyse, kleine Fallzahl</p> |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population  | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |
|-------------------------|---|--------------|-----------|--------------------------|-----------------|--|
|                         | Lebermetastasen<br>wenigstens 1 nicht mehr<br>nachweisbare<br>Lebermetastase (DLM)<br>für 3 Monate unter CTX<br>keine extrahepatische<br>Tumormanifestation |              |           |                          |                 |  |

#### Zusammenfassung der Daten:

Nur retrospektive Analysen von Fallserien. Der Anteil an verschwundenen Lebermetastasen unter CTX in der Bildgebung variiert zwischen 6 und 24%. Intraoperativ konnten makroskopisch oder durch intraoperativen Ultraschall zwischen 27 und 67% der in der Bildgebung verschwundenen Metastasen nachgewiesen werden. Der Anteil an Metastasen mit vitalen Tumorzellen betrug in den resezierten Patienten 0 bis 80%. Lokalrezidive von belassenen Metastasen traten bei 18 bis 83% der Metastasen auf. Ein Teil der Pat. erhielt intraarterielle Chemotherapie.

Zu bedenken ist die Qualität der Bildgebung (in einer Studie fehlender Nachweis von Metastasen im MRT mit höherer Chance auf komplette Remission).

#### Persönliche Beurteilung (Pox):

Wenn möglich operative Resektion auch von Arealen mit nicht mehr nachweisbaren Lebermetastasen. Ob das Verbleiben einzelner Areale mit nicht mehr nachweisbaren Metastasen eine Metastasenresektion generell ausschließt, ist schwer zu bewerten, erscheint aber nicht zwingend. Auf jeden Fall ist eine engmaschige Kontrolle erforderlich. In den Fallserien erhielten die Pat. nach Metastasenresektion in der Mehrzahl eine additive CTX (keine Aussage zur idealen Anzahl von Zyklen).

#### 12.1.6.6. **Schlüsselfrage: Wie ist der Nutzen von TAS-102 bei KRK im fortgeschrittenen Stadium?**

##### **Einschlusskriterien:**

- KRK
- fortgeschrittenes Stadium

- Vergleich mit Placebo oder anderer CTX
- prospektive Studie
- > 100 Patienten

### Suchstrategie

Suche 29.05.2016

Search

(colorectal and (cancer or neoplasia) and chemotherapy and TAS-102

Ohne Zeiteinschränkung, englisch oder deutsch,

Treffer 41

Eingeschlossen 2

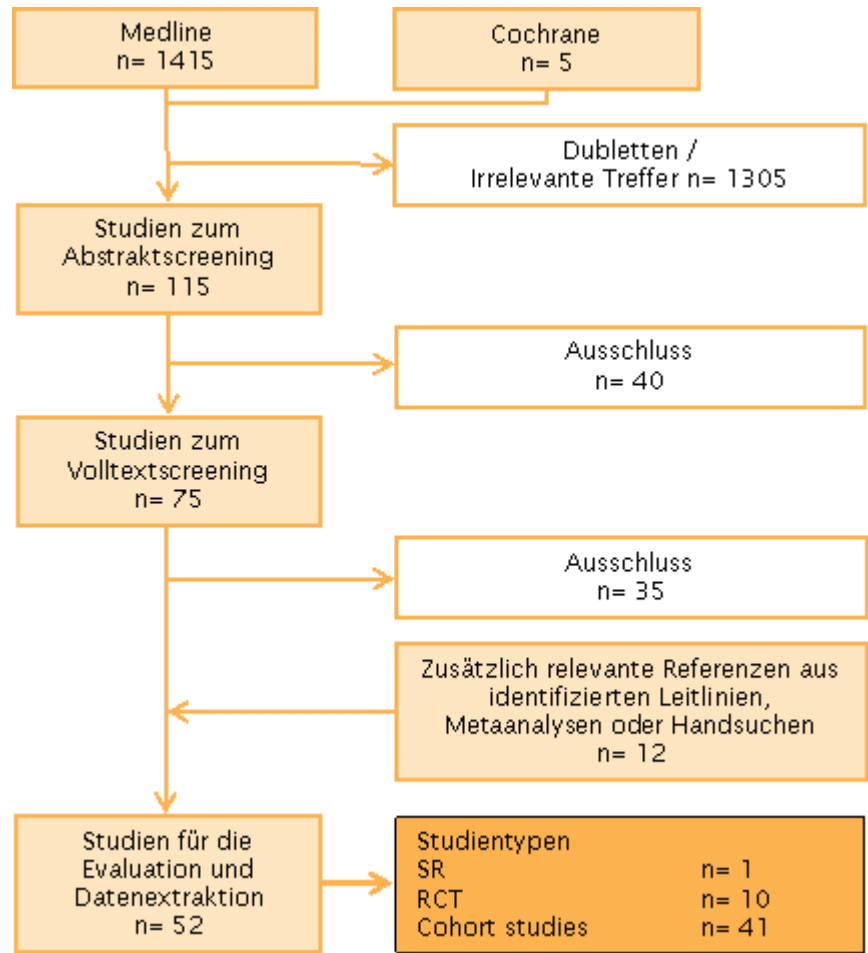
### Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp  | Untersuchte Population   | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|--|--|---|-----------|--------------------------|--|--|
| Mayer 2015<br>[291]<br>Prospektive<br>randomisierte<br>Studie (RECOURSE) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenzahl gesamt 800 ; 534 TAS-102, 266 Placebo (2 : 1 Randomisierung)</li> <li>- Multicenterstudie weltweit</li> <li>- Rekrutierungszeitraum 6/2012-10/2013</li> <li>- Medianes Alter 63 J. 60 bzw. 63% hatten &gt;3 Vortherapien</li> <li>- Einschlusskriterien: metastasiertes KRK &gt;1 vorangegangene CTX &gt;18 J ECOG 0/1</li> </ul> | TAS-102<br>35 mg/m <sup>2</sup> po 2x<br>tgl. für 5d, 2d<br>Pause für<br>2 Wochen, dann<br>2 Wochen<br>Pause;<br>Wiederholung<br>nach<br>2 Wochen | Placebo   | OS                       | <p>OS TAS-102 vs. Placebo<br/>7.1 Monate (95%CI 6.5-7.8) vs. 5.3 Monate (95%CI 4.6-6.0)<br/>HR 0.68 (95%CI 0.58-0.81) p&lt;0.001</p> <p>PFS TAS-102 vs. Placebo<br/>2.0 Monate vs. 1.7 Monate<br/>HR 0.48 (95%CI 0.41-0.57) p&lt;0.001</p> <p>Disease control nach 6 Wochen:</p> | <p>In patients with refractory colorectal cancer, TAS-102, as compared with placebo, was associated with a significant improvement in overall survival.</p> <p>Evidenzstärke 1b</p> <p>Effekt moderat.</p> |

| Referenz/<br>Studientyp                                     | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|---|---|---|-----------|--------------------------|---|---|
|   |   |   |           |                          | TAS 102 44%; Placebo 16% (p<0.001)<br><br>Nebenwirkungsrate<br>Grad 3/ 4:<br>TAS 102: 69%<br>Placebo: 52%   |   |
| Yoshino 2012<br>[292]<br><br>Prospektive Phase II<br>Studie | - Patientenzahl gesamt 169 ;<br>TAS-105, Placebo 57<br>(2 :1 Randomisierung)<br><br>- Multicenterstudie Japan<br><br>- Rekrutierungszeitraum<br>8/2009-4/2010<br><br>- Medianes Follow-up 11.3<br>Monate<br><br>- Einschlusskriterien:<br>metastasiertes KRK<br>>1vorangegangene CTX<br>unter FU Progress oder<br>Unverträglichkeit<br>>19 J.<br>ECOG 0-2 | TAS-102<br>35 mg/m <sup>2</sup> po 2x<br>tgl. für 5d, 2d<br>Pause für<br>2 Wochen, dann<br>2 Wochen<br>Pause;<br>Wiederholung<br>nach<br>2 Wochen | Placebo   | OS                       | OS TAS-102 vs. Placebo<br>9.0 Monate (95%CI 7.3-<br>11.3) vs. 6.6 Monate<br>(95%CI 4.9-8.0)<br>HR 0.56 (95%CI 0.44-<br>0.71) p=0.0011<br><br>Ernsthafte<br>Nebenwirkungen:<br>TAS 102: 21%<br>Placebo: 9% | TAS-102 has promising efficacy<br>and a manageable safety profile<br>in patients with metastatic<br>colorectal cancer who are<br>refractory or intolerant to<br>standard CTX<br><br>Evidenzstärke 2b<br><br>Studie in Japan durchgeführt. |

Zusammenfassung der Daten: 2 randomisierte Studien, die beide eine Verlängerung des OS (1.8 bzw. 2.4 Monate) zeigen. Moderate NW-rate, Therapie auch wirksam bei Pat., die vorher FU-Therapie erhalten haben.

12.1.7. **Recherchestrategie Kapitel 10 Nachsorge – Version 1 (2013)**



**Abbildung 5: Rechercheergebnisse zum Kapitel 10**

12.1.7.1. **Suchebene 2: Meta-Analysen**

| Database                                | Suche  | Datum       | Treffer | Identifizierte abstracts | Eingeschlossene Volltexte |
|---|--|-------------|---------|--------------------------|---------------------------|
| Cochrane Database of Systematic Reviews | "colorectal neoplasms" in Title, Abstract or Keywords and follow-up in Title, Abstract or Keywords, from 2003 to 2010  | 08.10. 2010 | 5       | 1                        | 1                         |
| MEDLINE via Pubmed                      | ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] AND ("surveillance"[All Fields] OR "follow up"[All Fields]) AND "Meta-Analysis"[Publication Type] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND ("2003/06"[PDAT] : "3000"[PDAT]))) | 08.10. 2010 | 51      | 3                        | 3                         |



12.1.7.2. **Suchebene 3: Primärliteratur***Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen*

| Suchfragen   | Suchzeitraum        | Suchdatum  | Treffer | Abstracts (nach Dublett en-abgleich) | Ausgeschlossene Abstracts | Identifizierte Volltextpublikationen | Eingeschlossene Volltextpublikationen | Zusätzlich eingeschlossene Volltextpublikationen aus Metaanalysensuche | Zusätzlich berücksichtigte Volltextpublikationen (Handsuche, Referenzrecherche) |
|--|---------------------|------------|---------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| 1 Effektivität von Nachsorge und Nachsorgemethoden | 2006 bis 18.02.2011 | 18.02.2011 | 123     | 5                                    | 1                         | 4                                    | 0                                     | 1  | 0   |
| 2. Bildgebung der Lunge                            | Bis 23.04.2011      | 23.04.2011 | 270     | 19                                   | 3                         | 16                                   | 13                                    | 0  | 5   |
| 3. Koloskopie                                      | bis 13.02.2011      | 13.02.2011 | 457     | 39                                   | 6                         | 33                                   | 21                                    | 0  | 7   |
| 4. PET/ PET-CT                                     | bis 23.02.2011      | 23.02.2011 | 244     | 34                                   | 26                        | 8                                    | 2                                     | 0  | 0   |
| 5. Reha  | bis 21.03.2011      | 21.03.2011 | 270     | 17                                   | 4                         | 13                                   | 3                                     | 0  | 0   |

12.1.7.3. **Schlüsselfrage: Wie hoch ist die Effektivität einer Nachsorge und der Nachsorgemethoden?**  
**Suchstrategie**

- #1 colorectal neoplasms/
- #2 randomized controlled trial[Publication Type]
- #3 randomization/
- #4 randomized controlled trials
- #5 double blind method/
- #6 single blind method/
- #7 random\*
- #8 #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- #9 (recur[MeSH Subheading]) OR recur[Title/Abstract]
- #10 recurrence/
- #11 neoplasms recurrence, local/
- #12 neoplasm metastasis/
- #13 #9 or #10 or #11 or #12
- #14 follow up studies/
- #15 (follow-up[MeSH Subheading]) OR follow-up[Title/Abstract]
- #16 longitudinal studies/
- #17 survival analysis/

- #18 mortality/
- #19 prognosis/
- #20 office visits/
- #21 episode of care/
- #22 population surveillance/
- #23 physician's practice patterns/
- #24 treatment outcome/
- #25 "outcome assessment (health care)"/
- #26 quality of life/
- #27 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26
- #28 #1 and #8 and #13
- #29 #1 and #8 and #27
- #30 #28 or #29
- #31 #30 Limits: Humans
- #32 #31 Limits: Publication Date from 2006 to 3000
- #33 controlled clinical trials/
- #34 controlled clinical trial[Publication Type]

Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp        | Teilnehmer                | Intervention        | Kontrolle                    | Zielgrößen | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE (Level of Evidence) |
|----------|-------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|------------|---|--|-------------------------|
| [293]    | Systematic review | 8 studies (2141 patients) | Intensive follow-up | Minimalistic or no follow-up | mortality. | OR: 0.73 (95% CI 0.59 to 0.91); RD: 0.06 (95% CI -0.11 to -0.02). | There is a survival benefit for intensifying the FU of patients after curative surgery for crc | 1a                      |

**12.1.7.4. Schlüsselfrage: Hat die Bildgebung der Lunge eine Bedeutung bei der Nachsorge?****Suchstrategie**

- #1 colorectal
- #2 colonic
- #3 sigmoid
- #4 rectal
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 neoplasms
- #7 tumor
- #8 carcinoma
- #9 #6 or #7 or #8
- #10 #5 and #9
- #11 follow up
- #12 follow-up
- #13 surveillance
- #14 #11 or #12 or #13
- #15 #10 and #14
- #16 lung imaging
- #17 chest imaging

- #18 chest x-ray  
 #19 #16 or #17 or #18  
 #20 #15 and #19  
 #21 #20 Limits: English, German; Humans

**Evidenztabelle**

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen                      | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|--|-----------|---------------------------------|---|--|-----|
| [294]    | Cohort study | 619 pats. With CRC stages II or III who had undergone curative surgery and received adjuvant chemotherapy<br>median FU 66.9 months | chest X-ray annually for 5 years (additionally CEA, colonoscopy, abdominal US; Abdominopelvic CT (in cases with rectal cancer) | n.a.      | relapse detected by chest X-ray | 208 patients (33.6%) developed a recurrence. Detection of lung metastases by chest x-ray: 10/208, resection performed: 6/10 | Imaging techniques in the surveillance of resected crc contribute to earlier detection of relapse with a high proportion of operable metastatic disease. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|---|-----------|---|---|--|-----|
| [295]    | Cohort study | 505 pats with CRC Dukes A-C who had undergone curative surgery<br>FU for at least 4 years         | chest x-ray annually for 5 years<br><br>(additionally CEA, ultrasound and colonoscopy)                              |           | relapse detected by Chest X-ray, further surgery                            | 141 patients (27.9%) developed recurrence<br><br>Detection of lung metastases by chest x-ray =10/141, PPV 0,71<br><br>Cured by surgery: 1/10  | Follow-up programs should be tailored according to the stage and site of the primary to reduce costs.  | 4   |
| [296]    | Cohort study | 496 pat. with colon cancer stage III who had undergone curative surgery and adjuvant chemotherapy | Chest x-ray after 6 and 12 months and every 12 months for 5 years<br><br>(additionally CEA, liver ultrasound or CT) |           | Detection of recurrence,<br>Resection of lung metastases, Costs per patient | 213 patients (42.9%) developed recurrence<br><br>1025 chest X-rays were performed<br><br>Detection of lung metastase by chest x-ray= 7/213 pats, PPV 0,86<br><br>Curative resection: 2/7<br><br>Costs (Chest x-ray): US\$19 850 | The yield of CEA measurement, chest radiography and physical examination was relatively low; such methods were expensive and should not be recommended in the routine follow-up of these patients. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention  | Kontrolle        | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|---|------------------|--|--|---|-----|
|          |              | median FU 43 months   | and colonoscopy)  |                  |  |  |   |     |
| [297]    | Cohort study | 231 pat. with CRC stage I-III who had undergone curative surgery, 69 pat. With standard FU, 162 pat. Minimal FU<br><br>FU 5 years | Chest x-ray annually for 5 years (additionally abdominal ultrasound, colonoscopy, | CEA + ultrasound | Detection of recurrence, Resection of lung metastases, total costs | 59 recurrences (26%)<br>302 chest X-rays performed, cost 9074 Euros<br>Detection of lung metastase by chest x-ray= 2/59, Resection 0/2 | The follow-up tests should only include CEA monitoring and abdominal ultrasonography for the diagnosis of recurrence. | 4   |



| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|--|-----------|---|--|---|-----|
| [298]    | Cohort study | 239 patients with CRC stage I-III,<br><br>FU at least 2 years | Chest x-ray at mo. 9, 18, 30, 42 and 60<br><br>Visits, lab incl. CEA, liver ultrasonography, endoscopy and/or barium enema |           | Detection of recurrence,<br>Resection of lung metastases  | Recurrences 74 (31%)<br>Detection by chest x-ray: 5/74, PPV 0,56<br>Resection: 2/5 patients. | Chest x-ray was found to be fairly effective in detecting lung metastases.  | 4   |
| [299]    | Cohort study | 190 patients with CRC Dukes A-C                               | Chest x-ray after 12, 36 and 0 months (additionally physical examination,  |           | Detection of recurrence,<br>Resection of lung metastases, | 47 recurrences<br>Detection by chest x-ray: 3/47 recurrences, surgery: 0/3<br>PPV: 0,75.     | Follow-up should include one postoperative colonoscopy and thereafter only CEA, chest x-ray, and endoscopic investigations of the anastomotic region. | 4   |

| Referenz | Studientyp      | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|-----------------|--|---|-----------|---|---|---|-----|
|          |                 | median<br>FU 26<br>months  | rectosco<br>py, DCE<br>and CEA  |           |   |   |   |     |
| [300]    | Cohort<br>study | 1356<br>patients<br>with<br>colon<br>cancer<br>Dukes<br>B2 and C<br><br>mean<br>FU: 43.6<br>months | Chest x-<br>ray every<br>3-6<br>months<br>in the<br>first<br>year,<br>after<br>that<br>every 6-<br>12<br>months<br>for 4<br>years,<br>(addition<br>ally<br>colonsco<br>py, CEA) |           | Detectio<br>n of<br>recurren<br>ce,<br>Resectio<br>n of lung<br>metastas<br>es,<br><br>Total<br>costs/<br>cost per<br>recurren<br>ce (chest<br>x-ray) | 421 recurrences (31%)<br><br>Detection by chest x-ray: 28/421<br>recurrences, PPV 0,72<br><br>Surgery : 12/28<br><br>Costs: US\$120,934/ US\$10,078 | CEA measurement was the<br>most cost-effective test in<br>detecting potentially curable<br>recurrent disease. | 4   |
| [301]    | Cohort<br>study | 108<br>patients<br>with CRC<br>stage I-III   | Chest x-<br>ray every<br>6<br>months<br>for 3   |           | detectio<br>n and<br>resectabi<br>lity of   | Recurrences 24 patients (22%)<br><br>Detection by chest x-ray: 4/24, PPV<br>0,67<br><br>resection: 1/4  | These data support routine<br>imaging during follow-up  | 4   |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up          | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen                                     | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|---------------------------------|---|-----------|--|--|---|-----|
|          |            | Median FU 73 months             | years followed by annually for the next 2 years (additionally clinical examination, CEA, abdominal ultrasound, colonoscopy) |           | recurrence                                     |  |   |     |
| [302]    | RCT        | 597 patients with CRC Dukes A-C | Program 1: Chest x-ray every 6 months for 3 years, at   |           | detection and resectability of recurrence, PPV | Recurrences 156 patients (26%)<br>Lung metastases (n = 25)<br>Chest x-ray group 1: Sensitivity 100%, Specificity 100%<br>Chest x-ray group 2: Sensitivity 94%, | The present results indicate that clinical examination, digital rectal examination, proctoscopy, colonoscopy and chest x-ray should be included in such a programme | 2b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren | LoE |
|----------|------------|------------------------|---|-----------|------------|--|-----------------------|-----|
|          |            | Mean FU 4.2 years      | 48, 60, 90, 120, 150 and 180 months<br>Program 2:<br>Chest x-ray at Months 60, 120 and 180 months<br>Additionally clinical examination, digital rectal examination, proctoscopy, colonoscopy, blood haemogl |           |            | Specificity 100% (96 - 100)<br>Overall:<br>Detection: 22/25, PPV 0,88<br>Resection: 2/22 |                       |     |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|---|-----------|--|---|---|-----|
|          |              |  | obin, faecal occult blood test, double contrast braium enema, serum alanine minotran sferase, and serum bilirubin |           |  |   |   |     |
| [303]    | Cohort study | 5230 patients with CRC stage I-III.<br><br>Median FU 6.6 +/- 3.1 years | Chest x-ray every 6 months for 5-10 years.<br><br>Addition ally colonosc opy, ultrason                            |           | detectio n and resectabi lity of recurren ce, PPV<br><br>5-year survival | Recurrences 906 (17%)<br><br>Detection of recurrence by chest x-ray: 121/906, PPV 0,48<br><br>Resection: 95/121<br><br>5-year survival after resection of lung metastases 48% | It is useful to take these characteristics of recurrence into account in the management of patients after curative resection for colorectal cancer and in the setting of clinical trial for follow-up after curative resection for colorectal cancer. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|--|-----------|--|---|---|-----|
|          |              |  | ography (US) and/or computed tomography (CT) of the liver, and CEA                               |           |  |   |   |     |
| [304]    | Cohort study | 194 patients with CRC Dukes A-C and regular follow up<br><br>median FU: 66 | Chest x-ray every 6 months for 5 years<br><br>Additionally CEA, liver ultrasound and colonoscopy |           | detection and resectability of recurrence, PPV costs | Recurrences 78 (40%)<br>Detection of recurrences by chest x-ray: 9/78<br>Resection: 4/9<br><br>912 tests, 7177 US\$ | Whether the continuing implementation of such program and cost are justified should be debated. | 4   |
| [305]    | RCT          | 106 patients with CRC  | Chest x-ray every 3  |           | detection and resectabi                              | Recurrences 43 (41%)  | Earlier detection of recurrent crc by intensified FU does not lead to either                    | 2b  |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen                                      | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|---|--|-----------|---|--|---|-----|
|          |            | Dukes A-C<br>FU for at least 5 years or until death;                      | months for 2 years, every 6 months for 3 years, additionally CEA, sigmo/colonoscopy, ultrasound, CT  |           | lity of recurrence, PPV                         | Detection of recurrences by chest x-ray: 3/43, PPV 0,75<br>Resection: 0/3                        | significantly increased reresectability or improved 5-year-survival |     |
| [306]    | RCT        | 107 patients with CRC Dukes A-C, 53 with intense and 52 without follow-up | Chest x-ray every 3 months for 2 y., every 6 months for 2 y. and after 5 y.<br>Additona lly clinical |           | detectio n and resectability of recurrence, PPV | Recurrences 35 (33%)<br>Detection of recurrences by chest x-ray: 3/35, PPV 0,6<br>Resection: 0/3 | Intense follow-up did not prolong survival in this study            | 2b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen                                     | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|--|-----------|--|---|---|-----|
|          |              | FU 5.5 - 8.8 years   | examination, rigid proctosigmoidoscopy, colonoscopy, pelvic CT, liver function test, CEA, FOBT |           |  |   |   |     |
| [307]    | Cohort study | 98 patients with colon cancer and recurrence enrolled in prospective adjuvant trial with | Chest x-ray every 3-4 months in year 1 and every 6-12 mo. Year 2-5, History and physical       |           | detection and resectability of recurrence, PPV | Detection of recurrences by chest x-ray: 18/74, PPV 0,95<br>Resection: 6/18 | The majority of tumor recurrences were detected by symptoms, physical examinations and chest x-rays. Testing for asymptomatic tumor recurrences during the 1st FU year is likely to be much less fruitful for detecting resectable recurrences than testing patients in the 2nd through 4th FU years. | 4   |



| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen     | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|---|-----------|----------------|---|--|-----|
|          |              | Astler-Coller stages B2, B3, C<br>FU up to 5 years                  | exam, Liver function test, CEA  |           |                |   |  |     |
| [308]    | Cohort study | 65 patients with CRC Dukes A-C and follow-up<br>mean FU 44.9 months | Chest x-ray every 3 mo year 1+2, every 6 mo afterwards<br>Clinical exam, liver function test, CEA level, colonoscopy or barium enema, |           | Detection rate | Recurrences 17 (26%)<br>Detection of recurrences by chest x-ray: 5/17<br><br>Costs: US\$ 360 per patients per years | We recommend the the following postoperative follow-up schedule: CEA level and chest x-ray every 3 months and colonoscopy every 6 months for the initial 4 years, and CEA level and chest x-ray every 6 months and annual colonoscopy thereafter | 4   |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle                                       | Zielgrößen                                      | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|--|--|---|---|--|---|-----|
|          |            |  | proctoscopy  |   |   |  |   |     |
| [309]    | RCT        | 259 patients with CRC stage 2 + 3 (132 simple strategy, 127 intensive strategy)<br>median FU 48 months | In intense strategy:<br>Chest x-ray annually<br>Additionally clinical evaluation, CEA, abdominal CT or US, colonoscopy | clinical evaluation and CEA                     | Survival and recurrence resectability           | Recurrences 41% vs. 44%<br>OS: HR = 0.87; 95% CI, 0.49 to 1.54; P = .62<br>OS stage II tumours:<br>HR = 0.35; 95%CI 0.12-0.98; p= 0.045<br>Detection of recurrences by chest x-ray: 3/35<br>Resection: 2/3 | A more intensive surveillance strategy improves the prognosis of patients with stage II colorectal cancer or those with rectal tumors. Inclusion of regular performance of colonoscopy seems justified up to the fifth year of follow-up, at least. | 2b  |
| [310]    | RCT        | 325 patients with CRC Dukes A-C (158 standard group,   | Intense group (IG)<br>Chest x-ray annually   | Standard group (SG), clinical review (including | Detection rate, recurrence rate, resection rate | Recurrence rate: 120/325 (33%) overall (64 SG, 56 IG)<br>chest x-rays performed: 114 SG, 633 IG;<br>18/326 patients developed lung metastases (10/159 SG, 8/168 in IG).                                    | Yearly colonoscopy, liver CT and chest x-ray will not improve survival from colorectal cancer when added to symptom and simple screening review.  | 2b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                               | Intervention  | Kontrolle                                | Zielgrößen                                     | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|---|--|--|---|--|-----|
|          |              | 167 intensive group)<br>FU 5 years or until death    | Colonoscopy, Liver CT   | complete blood profile, LFTs, CEA, FOBT) | survival                                       | 4 patients underwent resection (1 SG, 3 IG).<br><br>1 patient remains disease free after > 4 years. 1 patient died 48 months after surgery, 1 patient died 31 months after surgery. |  |     |
| [311]    | Cohort study | 791 patients with CRC stage I-III<br><br>FU: 5 years | Chest x-ray every 6 mo. for 2 y., then annually<br><br>History, physical exam, CEA, Colonoscopy |  | detection and resectability of recurrence, PPV | Recurrences 146 (18%)<br><br>Detection of recurrences by chest x-ray: 15/146<br><br>Resection: 10/15  | Patients with early-stage colon cancer have similar sites of recurrence, and receive similar benefit from postrecurrence therapy as late-stage patients; implementation of surveillance guidelines for early-stage patients is appropriate.<br><br>We would recommend that patients under some manner chest imaging as part of their postoperative surveillance. | 4   |

12.1.7.5. **Schlüsselfrage: Wie oft sollten Koloskopien im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden?**  
**Suchstrategie**

#1 colorectal neoplasms

#2 follow up studies

#3 follow-up

#4 recur

#5 recurrence

#6 neoplasm recurrence, local

#7 surveillance

#8 colonoscopy

#9 #2 or #3 or #5

#10 #4 or #5 or #6

#11 #9 and #10

#12 #1 and #8 and #9

#13 #12; Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Guideline, Multicenter Study, English, German

Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                          | Intervention                             | Kontrolle                   | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|--|-----------------------------|--|---|--|-----|
| [312]    | Cohort study | 355 patients with CRC stage I-IV<br>FU: 2 years | Colonoscopy between the 1st and 2nd year |                             | presence of adenomas, crc  | Presence of adenomas in 89 (25%) patients and crc in 14 (3.9%) patients   | Patients with previous or synchronous colorectal adenoma have an increased risk of developing metachronous colorectal neoplasms. Accordingly, this subgroup of patients may benefit from specific surveillance strategies. | 4   |
| [313]    | Cohort study | 481 patients, mean FU 62 months                 | colonoscopy                              | Clinical visits, CEA levels | effectiveness of routine colonoscopy and marker evaluation in diagnosis of intraluminal recurrent cancer | Number of recurrences 46 (About 10% of patients developed intraluminal recurrences, > 25% adenomatous polyps). >1/2 of the metachronous lesions arise within the first 24 months. The median time to diagnosis was 25 months for intraluminal recurrences and 22 months for adenomatous polyps. | Colonoscopy must be performed within the first 12-15 months after operation, whereas an interval of 24 months between examinations seem sufficient to guarantee early detection of metachronous lesions                    | 4   |
| [314]    | Cohort study | 175 patients with CRC Astler-                   | Colonoscopy after 1 y, and               |                             | assess the usefulness of routine colonoscopy   | 341 postoperative colonoscopies performed.  | (1) All colorectal cancer patients should have a total colonoscopy either before   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                             | Intervention                                   | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|--|-----------|---|--|---|-----|
|          |              | Coller A-C2 and at least one follow-up colonoscopy | then every 2 years                             |           | Management of colorectal cancer patients                    | <p>11 anastomotic recurrences detected in pat. with rectosigmoid cancer at a mean follow-up of 14 months. Reoperation 8/14 patients underwent re-operation.</p> <p>3 colon cancers detected (7, 8, 11 months), Curative operation 3/3.</p> <p>Adenomas detected at 12 m. 44 (6 &gt; 10 mm), at 30 m. 20 (0 &gt; 10 mm), at 54 m. 12 (0 &gt; 10 mm)</p> | <p>(whenever possible) or soon after operation;</p> <p>(2) Based on results of the perioperative colonoscopy, patients: should undergo their first follow-up colonoscopy only 3 yearly (presence of synchronous adenomatous polyps) or 5 yearly (absence of synchronous adenomatous polyps) after resection;</p> <p>(3) In patients with stage B or C primary rectosigmoid cancer, a surveillance of the suture line by rigid proctosigmoidoscopy should be added during the first 2 postoperative years: 6, 15 and 24 months after the operation</p> |     |
| [296]    | Cohort study | 496 pat. with colon cancer stage III who had       | Colonoscopy after 2 and 5 years<br>liver US or |           | clinical value and costs of different diagnostic tools used | <p>Recurrences 213 (43%)</p> <p>13/213 recurrences detected by colonoscopy</p> <p>8/13 curative resection</p>  | Potentially curable recurrences were detected primarily by liver imaging and colonoscopy.   | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention         | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|----------------------|-----------|---|--|---|-----|
|          |              | undergo ne curative surgery and adjuvant chemotherapy<br><br>median FU 43 months | CT, CEA, chest x-ray |           | to identify potentially curable recurrent disease   | Cost per curative recurrence 14.952 \$   |   |     |
| [315]    | Cohort study | 10801 patients with CRC<br>61879 person years of FU                              |                      |           | Calculation of the risk of metachronous colorectal cancers<br><br>Specification of their characteristics and potential risk factors | The cumulative rate of metachronous crc was 1.8% at 5 years, 3.4% at 10 years and 7.2% at 20 years. The incidence of metachronous crc following a first crc was higher than expected (SIR: 1.5; p<0.001). As compared to solitary cancers, metachronous cancers were diagnosed at earlier stages (23.5% versus 40.9% were stage I; p<0.001). | Patients with crc are at greater risk of developing a metachronous crc. Among them, no predictive factors for the development of metachronous tumors were found. Thus lifelong colonoscopic surveillance is needed. | 2b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|---|-----------|--|---|--|-----|
| [316]    | Cohort study | 220 patients with CRC stages 0-II                                  | Calcium carbonate<br><br>Colonoscopy at year 1, 3 and 5 |           | adenoma recurrence rates                             | The overall cumulative adenoma recurrence rate was 31% (19% in the first year, 29% for 2 years, and 35% for 3 years).   | The substantial adenoma recurrence rate in patients resected of CRC justifies colonoscopic surveillance on a periodic basis.               | 4   |
| [317]    | Cohort study | 5716 patients with CRC stages I-III ≥ 65 years<br><br>FU 36 months | Colonoscopy, sigmoidoscopy                              |           | Determination of use of endoscopic follow-up         | One or more colonoscopies were performed in 51%, with an average of 2.9 procedures performed among those tested; sigmoidoscopy was performed in 17%. Polypectomy was performed in 21% of all patients, and primary colorectal tumors were diagnosed in 1.3%. Sigmoidoscopy was more common in relation to rectal cancers. | Follow-up colonoscopy may be a worthwhile strategy. The 3-year follow-up suggested by most professional societies appears to be justified. | 4   |
| [318]    | Cohort study | 157 patients (group 1: 42 patients with cancers who underwent      | colonoscopy   |           | Validation of endoscopy (preoperative and follow-up) | Group 1:<br>7% synchronous CRC, 26% synchronous polyps<br><br>7% metachronous CRC, 7% anastomotic recurrences, 12% polyps<br><br>median interval for noting metachronous lesions was approximately 18 months.   | The findings endorsed preoperative colonoscopy and aggressive follow-up in patients with colorectal tumors.                                | 4   |



| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention               | Kontrolle | Zielgrößen                   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|----------------------------|-----------|------------------------------|--|--|-----|
|          |              | nt<br>preopera<br>tive<br>colonosc<br>opy;<br>group 2:<br>64<br>patients<br>with<br>benign<br>polyps;<br>group 3:<br>51<br>patients<br>who<br>were<br>examine<br>d only<br>postoper<br>atively<br>FU 28 -<br>31<br>months |                            |           |                              | Group 3: 4% metachronous CRC, 2%<br>anastomotic recurrences, polyps 45%<br>Median interval for noting metachronous<br>lesions was approximately 8 months |  |     |
| [319]    | Cohort study | 65 patients with CRC  | Colonoscopy every 6 months |           | Validation of the usefulness | No recurrence was found solely due to colonoscopy.   | As a routine follow-up test, CEA determination is preferable to CT scanning. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|---|-----------|---|---|--|-----|
|          |              | Dukes A-C<br>FU: 6 to 60 months  | for first 2 y., annually afterwards<br>Additionally history, LFT, FOBT, chest x-ry, CEA, CT-abdomen/pelvis, DCE |           | of surveillance   |   | There was no benefit to the routine use of liver function tests or chest x-rays during follow-up.<br><br>The most beneficial aspect of the follow-up of these patients is probably the elimination of future metachronous lesions by removal of small, benign polyps by colonoscopy. |     |
| [320]    | Cohort study | 212 patients with CRC Dukes A-C (Compliant patients: n=88, mean FU 90.7 months; noncompliant patients: | Partial colonoscopy at month 3,6,9, 18<br>Colonoscopy at month 12, 24, 36, 48, 60                               |           | Evaluation of the effectiveness of a postoperative surveillance program | Tumor recurrence occurred in 10% of compliant and 14% of noncompliant patients. Endoscopy detected all of them.<br><br>The OS rate was significantly higher (p<0.0002) in compliant patients (5-year actuarial survival: 80%) than in noncompliant patients (5-year actuarial survival: 59%). Noncompliance increased the risk of early death by a factor of 2.5 (95% CI = 1.5; 4.2). | Postoperative endoscopic surveillance leads to early tumor detection, and is associated with an improvement in survival in patients with crc.  | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|---|-----------|--|--|--|-----|
|          |              | n=124,<br>mean FU<br>94<br>months)   |   |           |  |  |  |     |
| [321]    | Cohort study | 3278 patients with resected stage II (650) and stage III (2628) colon cancer<br>Median FU 7.1 y. | colonoscopy or barium enema and flexible sigmoidoscopy after 6, 12 and 18 months and then annually. |           | To determine the incidence of second primary colorectal cancer after treatment for localized colon cancer. | 42 cases of second primary invasive colon cancer were found over 15 345 person-years of follow-up (including 24 in the first two years), yielding an incidence rate of 274 per 100 000 person-years (95% CI, 196 to 369 per 100 000 person-years) and a cumulative incidence of 1.5% (CI, 1.1% to 2.0%) at 5 years. This rate was compared with rates of first colon cancer in two reference groups: the general population and patients who had undergone frequent colonoscopy and polypectomy because of a history of adenomatous polyps; standardized incidence ratios were 1.6 (CI, 1.2 to 2.2) and 6.8 (CI, 2.7 to 22.0), respectively. | The incidence of second primary colorectal cancer remains high despite intensive surveillance strategies.  | 3b  |
| [322]    | Cohort study | 318 patients with CRC without metastases   | Colonoscopy at 1,3 and 5 y.   |           | Incidence of neoplastic lesions at a scheduled endoscopic follow-up  | A cumulative neoplastic incidence of 20.1, 32.4 and 44% was observed at 1, 3, and 5 years of FU, respectively (cancers 1.3, 2.9 and 3.3%). The cumulative incidence of all the lesions was 70% in group A and 30.2% in group B at 5-year FU. A neoplastic lesion   | The incidence of adenomas in patients operated for crc is fairly high. Crc patients with synchronous lesions are at higher risk of neoplastic recurrence at follow-up as | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention           | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|------------------------|-----------|--|--|--|-----|
|          |              | 108 (34%, group A) with a synchronous lesion, 210 (group B) without it.<br><br>FU unknown |                        |           | and identification in the patients at higher risk of recurrence.   | was detected more frequently in group A at 1 year (30.5% versus 14.7%; p=0.0013), 3 years (21.4% versus 7.6%; p=0.0008) and at 5 years (18.1% versus 7.8%; p=0.02).  | compared to those without them.  |     |
| [323]    | Cohort study | 432 patients with CRC and a colonoscopy preoperatively and after 1 y.                     | Colonoscopy after 1 y. |           | Determination of the diagnostic yield of colonoscopy 1 year after CRC resection based on whether the index colonoscopy | The index colonoscopy was performed for in 27.1% by one of the two study surgeons. Overall, 10 patients (2.3%) had a "new" cancer diagnosed at 1 year, and 1 patient (0.2%) had a local recurrence. Patients whose index colonoscopy was performed by their operating surgeon appeared less likely to have an advanced lesion found at 1 year (5.1% vs. 11.4%; p=0.06). The index colonoscopy for 9 of the 10 of cancers found at 1 year was not performed by the operating surgeon. | Colonoscopy 1 year after CRC resection is clearly justified. An index colonoscopy by the operating surgeon eliminates a "handoff" and may diminish the incidence of high-risk lesions at 1 year. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|---|---|-----------|---|--|--|-----|
|          |              | FU 1 year   |   |           | y was performed by the operating surgeon.                                     |  |  |     |
| [324]    | Cohort study | 174 patients with CRC Dukes A-C and regular follow-up<br>FU 6 years | Colonoscopy annually, additionally history and physical exam, Liver function test, CEA, Chest x-ray |           | Assessment of the value of a surveillance program based on yearly colonoscopy | CRC recurred in 57 patients, ¾ within the first 24 months. 9 anastomotic recurrences were detected in the 12-30 months interval; none was reoperated for cure. 4 metachronous colon cancers were found and resected for cure (3 after 18-24 months, 1 after 36-48 months). 30 polyps larger than 1 cm in size and 7 villous adenomas were removed in 30 patients. Combined, these findings represent an interval yield of 3-5% per year. | We recommend that patients undergo colonoscopy annually at least for the first 6 years postresection of colorectal cancer.                           | 4   |
| [304]    | Cohort study | 314 patients with CRC Dukes A-C; (194 FU group, median              | Colonoscopy after 1 and 5 y. additionally<br>CEA, US of the liver,                                  |           | asymptomatic curable recurrence, compliance with the program                  | Recurrences 78/194 (40%)<br>5 recurrences were detected by colonoscopy (3 at colonoscopy after 1 year, 2 after 5 years) All patients had curable disease.<br>No of tests needed to detect one patient with treatable diseases:   | The total diagnosis yield with regard to disease-free survival after surgery for recurrence was 9%.<br>Whether the continuing implementation of such | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE |
|----------|--------------|--|--|-----------|--|---|--|-----|
|          |              | FU 66 month; 120 no FU group)  | chest x-ray  |           |  | Colonoscopy at 1 y. 36 (costs 5658\$)<br>Colonoscopy at 5 y. 27 (costs 4.685\$)   | program and cost are justified should be debated.  |     |
| [325].   | Cohort study | 142 patients with resected CRC<br>FU unknown                           | Colonoscopy or double-contrast examinations within 3 months of surgery, after that every 6 months. |           | Effectiveness of repeated examinations after radical surgery for cancer. | 1 metachronous cancer was detected after 12 months and underwent curative surgery.<br><br>Within 3 months of radical surgery for colorectal cancer 35 of 142 patients had polypectomy. Repeated examinations every 6 months resulted in recurrence rates for adenomas of 11 of 85, 3 of 46. and 1 of 34. 5 uncomplicated laparotomies were performed after the 629 colonoscopies because of perforation or bleeding | A large number of patients with cancer also have polyps.                                 | 4   |
| [326]    | Cohort study | 3846 patients with CRC Stage I-III<br>FU: at least 5 y. or until death | Colonoscopy after 1 year and depending on result of this 1 or 2-3 years later.                     |           | Evaluation of post-operative colonoscopic surveillance                   | 43 cases of metachronous cancer (annual incidence 0.18%). Mean duration of occurrence after primary operation: 71 +/- 46.6 months   | Lifelong regular post-operative colonoscopic surveillance is essential for CRC patients. | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|--|-----------|---|---|---|-----|
| [305]    | RCT          | 106 patients with CRC, (54 conventional FU group (cFUG), 52 intensified FU group (iFUG)) | cFUG: rigid sigmoid for rectal cancers, barium enema every 12 months<br><br>iFUG: colonoscopy annually<br><br>additionally CEA, US, CT, FOBT, chest x-ray, clinical symptoms |           | Time of detection of recurrence, recurrence rates, first method showing recurrence, mode of recurrences, and survival | Recurrence: intensified FUG vs. conventional FU g = 10 +5 months vs. 15 +10 months;<br><br>Recurrence rate: 41% (42% iFUG vs. 39% cFUG)<br><br>Endoscopy (1/3 recurrences with radical resection) was beneficial in iFUG<br><br>Cumulative 5-year-survival: 59% iFiUG, 54% cFUG | Endoscopy was beneficial in the intensified follow-up group.  | 2b  |
| [327]    | Cohort study | 105 patients with CRC Dukes A-C  | Colonoscopy after 2 and 5 years  |           | number of recurrences, number of metachronous tumours, size and   | Overall 2 metachronous tumours, 3 recurrences, 24 patients with adenomas (9 multiple/advanced)<br><br>Number of Colonoscopies: 140  | The risk of development of colonic pathology following curative resection for colorectal cancer is low. More intensive follow-up should be reserved for patients with | 4   |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention                 | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|------------------------------|-----------|---|---|---|-----|
|          |              |   |                              |           | number of polyps and their biopsy results   | At 2 years: 3 recurrences, 1 metachronous tumour, 4 advanced adenomas , 2 multiple adenomas<br><br>At 5 years: 1 metachronous tumour, 1 advanced adenoma, 2 multiple adenomas   | additional risk of developing further cancers   |     |
| [328]    | Cohort study | 798 patients with CRC<br>Dukes A-C.<br><br>226 pats had 352 colos<br><br>FU: 1437 patient years | colonoscopy                  |           | number and type of metachronous neoplastic lesions, development of new neoplasms, predictive factors of further development of polyps or cancer | 9 metachronous cancers in 8 patients, 5 of which were asymptomatic diagnosed by colonoscopy at a mean of 63 months. 3 asymptomatic recurrences were diagnosed but all were inoperable. 70 (31%) patients had adenomatous polyps diagnosed after a mean time from operation of 34 months for simple adenomatous polyps and 21 months for those with advanced features. Patients with multiple polyps or advanced polyps at the initial colonoscopy were more likely to form subsequent polyps. Only 5.8% of patients with a single adenoma or a normal colon formed an advanced adenoma over the next 36 months of surveillance. | Colonoscopic surveillance intervals need not be less than five years unless the patient has multiple adenomas or advanced adenomas at the first colonoscopy. Three yearly surveillance intervals are most probably adequate in these individuals. | 4   |
| [329]    | Cohort study | 240 patients with CRC and   | Colonoscopy annually (n=304) |           | accuracy and usefulness   | 11 patients (4.6%) with metachronous CRC, 17 (7.1%) with recurrences, 42 with tubular adenomas and 9 with villous adenomas (=21.3%). Median time of detection after surgery: metachronous   | Colonoscopy is not only accurate but also easily performed.   | 4   |



| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention  | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|---|-----------|---|---|---|-----|
|          |              | curative surgery,   |   |           | of FU-methods   | CRC 40 mo, recurrence 26 mo, tubular adenoma 32 mo, villous adenoma 41 mo   |   |     |
| [330]    | Cohort study | 41 patients with CRC Dukes A-D and follow-up                              | Colonoscopy at 6, 12 months and then annually.<br>Additionally CEA, CT-abdomen and chest-x-ray              |           | Evaluation of CT scan, colonoscopy and tumour markers | 2/41 with recurrence (1 and 2 years after surgery) -> resection   | The systematic postoperative follow-up of the patients with colorectal cancer through CT, colonoscopy and the use of tumour markers contributes decisively to the early diagnosis and treatment of any possible recurrence of the cancer or a metachronous cancer or misdiagnosed concomitant cancer. | 4   |
| [306]    | RCT          | 107 patients with CRC Dukes A-C, 53 with intense and 52 without follow-up | Colonoscopy at 3, 15, 30 and 60 mo.<br>Additionally clinical examination, rigid proctosigmoidoscopy, pelvic |           | survival  | Recurrence: CG 18 pats (33%), FUG 17 (32%)<br><br>Colonoscopy:<br>Sensitivity: 0<br>Specificity: 100<br>Predictive Value of a negative test: 96<br>Accuracy: 96 | Intense follow-up did not prolong survival in this study  | 2b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                                    | Intervention                                    | Kontrolle | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|---|-----------|--|--|---|-----|
|          |              | FU 5.5 - 8.8 years  | CT, chest x-ray, liver function test, CEA, FOBT |           |  |  |   |     |
| [331]    | Cohort study | 100 patients with CRC Stage I-III                         | Colonoscopy median interval 3 years             |           | tumour location, stage (TNM) and screening intervals | <p>Metachronous advanced adenoma/carcinoma in patients with no synchronous neoplasm at surgery: after 3 years 4.8%, after 5 years 3.9%</p> <p>In patients with synchronous neoplasm at surgery: after 3 years 22.6%, at 5 years 24.4%</p>  | Patients who undergo curative resection of a colorectal cancer and have no synchronous neoplasms are at lower risk of developing metachronous neoplasms. A less intensive colonoscopic surveillance programme may be more appropriate.                                  | 4   |
| [332]    | Cohort study | 1002 pat. with CRC stage I-III<br><br>median FU 3.6 years | Colonoscopy, sigmoidoscopy and barium enema     |           | survival   | <p>97% of all follow-up exams were colonoscopies. 20 patients (3.1%) with second cancer (9 within 18 months). Advanced neoplasia 7.3%.</p> <p>5-year survival for patients who had at least one follow-up exam 76.8%, no follow-up 52.2% (P &lt; .0001)</p> <p>Multivariate analysis of colon examination and survival hazard ratio, 0.58; 95% confidence interval, 0.44-0.75.</p> | After colorectal cancer resection, patients have a high risk of interval cancers. Therefore, surveillance colonoscopy within 1 year of initial diagnosis is warranted. After adjusting for key variables, endoscopic surveillance is associated with improved survival. | 3b  |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention  | Kontrolle  | Zielgrößen   | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|--|---|--|--|--|---|-----|
| [310]    | RCT          | 325 patients with CRC Dukes A-C (158 standard group, 167 intensive group)<br><br>FU 5 years or until death | Intense group (IG) annual Colonoscopy, Liver CT and Chest x-ray | Standard group (SG), clinical review (including complete blood profile, LFTs, CEA, FOBT) | Detection rate, recurrence rate, resection rate survival                     | Recurrence rate: 120/325 (33%) overall (64 SG, 56 IG)<br><br>Colonoscopies SG 154, IG 577<br><br>Metachronous and locally recurrent carcinomas: 13 (SG), 10 (IG); all but one (IG) were found in association with symptoms, signs or screening test abnormalities;<br><br>Deaths: 98 (55 SG, 43 IG);<br><br>No significant difference in survival (p=0.1986)   | Yearly colonoscopy, liver CT and chest x-ray will not improve survival from colorectal cancer when added to symptom and simple screening review | 2b  |
| [333]    | Cohort study | 341 patients with CRC and curative resection and surveillance colonoscopy                                  | Colonoscopy (in 91% 1st exam within 3 y.)                       |  | Identification of the high-risk groups for metachronous colorectal carcinoma | 22 metachronous colorectal carcinomas in 19 patients were detected and 14 (64%) of 22 were detected within 5 years of surgery. Cumulative incidence of developing colorectal carcinomas during a 5-year period was 5.3%.<br><br>Significant Predictive factors: extracolonic malignancy, coexistence of adenoma, and synchronous multiple colorectal carcinoma<br>possible predictive factor: family history of colorectal carcinoma | We recommend that patients with the above predictive factors receive surveillance colonoscopy meticulously and regularly.                       | 4   |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen                         | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|------------|--|--|-----------|------------------------------------|---|---|-----|
|          |            | Mean FU 6.2 (range, 3-17) years  |  |           |                                    |   |   |     |
| [334]    | RCT        | 326 patients (165 intensive colonosc. Surv. group=ICS; 161 routine cs=RCS) | Colonoscopy<br><br>ICS at mo 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 and annually after this<br><br>RCS at mo 6, 30 and 60 |           | Survival, recurrence resectability | 5-year survival rate; ICS 77%, RCS 73% (p > 0.05).<br><br>Postoperative CRC detected: ICS 13 patients (8.1%), RCS 18 patients (11.4%).<br>Asymptomatic postoperative CRC: ICS vs. RCS 10 vs. 7 (p=0.04)<br><br>Reoperation with curative intent: ICS vs. RCS 9 vs. 6 (p=0.048)<br><br>survival after postoperative CRC ICS vs. RCS 69 mo vs. 24 (p=0.03). | Although the patients in the ICS group had more curative operations for postoperative CRC and survived significantly longer, ICS itself did not improve overall survival. | 2b  |

12.1.7.6. **Schlüsselfrage: Hat das PET/PET-CT eine Bedeutung bei der Nachsorge  
Suchstrategie**

- #1 colorectal
- #2 colonic
- #3 sigmoid
- #4 rectal
- #5 anus
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 neoplasms
- #8 tumor
- #9 carcinoma
- #10 #7 or #8 or #9
- #11 #6 and #10
- #12 follow up
- #13 follow-up
- #14 surveillance
- #15 #12 or #13 or #14
- #16 #11 and #15
- #17 PET
- #18 #16 and #17

#19 #18 Limits: Humans

#20 #19 Limits: English, German

**Evidenztabelle**

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle   | Zielgrößen                            | Hauptergebnis  | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|--|---|---------------------------------------|--|---|-----|
| [335]    | RCT          | 130 patients with CRC and curative R0-resections (65 conventional, 65 PET),<br><br>FU. 2 years or until death | FDG-PET after 9 and 15 mo.<br><br>Addtionally PE, CEA, ultrasound, chest x-ray and CT-abdomen after 9 and 15 mo. | CT-abdomen after 9 and 15 mo.<br><br>Addtionally PE, CEA, ultrasound, chest x-ray | To detect recurrences after 9 + 15 mo | Recurrences 44 (34%) (23 in the PET group and 21 the Con group; P=0,6).<br>Detection of recurrence: PET 12.1 vs. 15.4 mo in the Con group (p=0.01)<br><br>Curative surgical resection PET 10/23 (44%), Con 2/21 (10%).<br><br>Overall rates of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive values for detecting recurrence were 91, 93, 88.6 and 95% respectively in the conventional arm, and 96, 92.1, 89.2 and 97.2%, respectively in the PET arm. | Using this new follow-up strategy increased the rate of curative resection (R0) in patients by allowing us to detect CRC recurrences at an earlier stage. We would therefore expect improved patient survival if such a follow-up programme was undertaken. | 2b  |
| [336]    | Cohort study | 31 patients   | FDG-PET after 2 y.,<br>addtionally   |   | To assess the role FDG-PET imaging    | The sensitivity was 100% and specificity 83.3%. Clinical management was altered in two cases (6.4%).<br><br>2 of 3 patients with a FDG-PET true-positive result who underwent surgery  | For this reason FDG-PET should be considered in the routine postoperative assessment at 12 months   | 4   |

| Referenz | Studientyp | Teilnehmer / Follow-up   | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren | LoE |
|----------|------------|--------------------------|--|-----------|------------|---|-----------------------|-----|
|          |            | with CRC<br>Dukes<br>B+C | CT + MRI<br>at 6 + 12<br>mo.,<br>CEA,<br>colonosc<br>opy |           |            | had a macroscopically curative resection<br>that was not shown on CT. |                       |     |

**12.1.7.7. Schlüsselfrage: Nachsorge -Reha (Physical activity)****Suchstrategie**

- #1 colorectal
- #2 colonic
- #3 sigmoid
- #4 rectal
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 neoplasms
- #7 tumor
- #8 carcinoma
- #9 #6 or #7 or #8
- #10 #5 and #9
- #11 physical activity
- #12 life style
- #13 #11 or #12
- #14 survival
- #15 recurrence
- #16 recur
- #17 #14 or #15 or #16
- #18 #10 and #13 and #17



#19 #18 Limits: Humans, English, German

## Evidenztabelle

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up                              | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen                | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren  | LoE    |
|----------|--------------|---|--|-----------|---------------------------|---|--|--------|
| [337]    | Cohort study | 573 women with CRC stage I-III<br>Mean FU 9,6 years | leisure-time physical activity in metabolic equivalent task (MET) - hours per week |           | CRC and overall mortality | <p>Comparison of patients who reported less than 3 total MET-hours per week of activity and those reporting 18 or more MET-hours per week:</p> <p>Adjusted HR for cancer-specific mortality 0.39 (95% CI, 0.18 to 0.82; P= .008).</p> <p>Adjusted HR for overall mortality 0.43 (95% CI, 0.25 to 0.74; P=.003).</p>       | Recreational physical activity after the diagnosis of stages I to III colorectal cancer may reduce the risk of colorectal cancer-specific and overall mortality.                         | 2<br>b |
| [338]    | Cohort study | 668 men with CRC stage I-III<br>Mean FU 8.6 year    | leisure-time physical activity in metabolic equivalent task (MET) -                |           | CRC and overall mortality | <p>Comparison of patients who reported 3 or less MET hours per week of physical activity (15.4% of the cohort) and those reporting more than 27 MET hours per week of physical activity (38.1% of the cohort):</p> <p>Adjusted HR for colorectal cancer-specific mortality 0.47 (95% CI, 0.24-0.92; P=.002 for trend)</p> | In a large cohort of men with a history of nonmetastatic colorectal cancer, more physical activity was associated with a lower risk of colorectal cancer-specific and overall mortality. | 2<br>b |

| Referenz | Studientyp   | Teilnehmer / Follow-up  | Intervention   | Kontrolle | Zielgrößen  | Hauptergebnis   | Bewertung der Autoren   | LoE |
|----------|--------------|---|--|-----------|---|---|---|-----|
|          |              |   | hours per week   |           |   | Adjusted HR for overall mortality 0.59 (95% CI, 0.41-0.86; P=.001 for trend).   |   |     |
| [339]    | Cohort study | 832 patients with Colon cancer stage III<br>Mean FU 3.8 years | leisure-time physical activity in metabolic equivalent task (MET) - hours per week |           | time to cancer recurrence or death as a result of any cause | <p>Comparison of patients who reported &lt; 3 total MET-hours per week of activity and those reporting 18 to 26.9 total MET-hours per week:<br/>multivariate HR for disease-free survival 0.51 (95% CI, 0.26 to 0.97)</p> <p>Comparison of patients &lt; 3 total MET-hours per week of activity with greater than 27 total MET-hours per week:<br/>HR for disease-free survival 0.55 (95% CI, 0.33 to 0.91; P=.01).</p> | For patients who survive and are recurrence free approximately 6 months after adjuvant chemotherapy, physical activity appears to reduce the risk of cancer recurrence and mortality. | 2b  |

## 13. Anhänge

### 13.1. Recherche nach nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren zum KRK

#### 13.1.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom OL-Office (Theresa Hackl, Thomas Langer) sowie aus dem Bereich Zertifizierung (Katharina Klein) zwischen dem 04.05.2017 und 17.05.2017 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

**Population:**

Colorectal cancer, colorectal carcinoma, colorectal neoplasm, rectal cancer, rectal carcinoma, bowel cancer, colon cancer, colon carcinoma, colorectal adenocarcinoma

**Intervention:**

quality/health/performance und indicator(s)/measure(s) Qualitätsindikator; Qualitätsindikatoren

Ausgeschlossen wurden Publikationen zu Qualitätsindikatoren, die ausschließlich die das Screening auf kolorektale Karzinome adressieren. Bei der Suche erfolgte keine Einschränkung des Suchzeitraums oder bzgl. der Sprache.

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

**Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:**

Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>

Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Webseiten von internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und unter 2 Recherchestrategien dargelegt.

## 13.1.2. **Recherchestrategien** **Bibliographische Datenbanken**

PubMed (27.03.2017)

| Search | Query  | Items found            |
|--------|--|------------------------|
| #5     | Search ((#1 OR #2)) AND #3 Filters: Publication date from 2010/01/01   | <a href="#">487</a>    |
| #4     | Search ((#1 OR #2)) AND #3   | <a href="#">635</a>    |
| #3     | Search (quality indicator*[tw] or performance indicator*[tw] or health indicator*[tw] or quality measure*[tw] or performance measure*[tw] or health measure*[tw]))   | <a href="#">37998</a>  |
| #2     | Search "colorectal cancer*" [tw] OR "colonic carcinoma*" [tw] OR "rectal carcinoma*" [tw] OR "colon cancer*" [tw] or "rectal cancer*" [tw] or "colorectal carcinoma*" [tw] OR "colorectal neoplasm" [tw] OR "colorectal neoplasms" [tw]) | <a href="#">145019</a> |
| #1     | Search "colorectal neoplasms" [MeSH Terms]   | <a href="#">169177</a> |

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 18

Cochrane (27.03.2017)

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 0

| Search | Query  | Items found           |
|--------|--|-----------------------|
| #1     | "colorectal cancer*" or "colorectal carcinoma*" or "colorectal neoplasm*" or "rectal cancer*" or "rectal carcinoma*" or "bowel cancer*" or "colon cancer*" or "colon carcinoma*" or "colorectal adenocarcinoma*":ti (Word variations have been searched) | 7914                  |
| #2     | indicator or indicators or measure or measures:ti (Word variations have been searched)   | <a href="#">7749</a>  |
| #3     | quality or performance or health:ti (Word variations have been searched)   | <a href="#">45110</a> |
| #4     | #2 and #3  | <a href="#">1020</a>  |
| #5     | #4 and #1 Publication Year from 2010   | 1                     |

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung:0

### Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

| Institution        | Quelle  | Treffer |
|--------------------|---|---------|
| AQUA-Institut      | Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über <a href="http://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/index.html">http://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/index.html</a>  | 0       |
|                    | QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante <a href="http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html">http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html</a> | 0       |
| BQS-Institut       | Qualitätsindikatorendatenbank über <a href="http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/">http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/</a>  | 0       |
| GKV-Spitzenverband | Qualitätsindikatoren-Thesaurus über <a href="http://quinh.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php">http://quinh.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php</a>   | 1       |
| GKV-Spitzenverband | Qualitätssicherung Medizinische Rehabilitation über <a href="http://www.qs-reha.de/indikationen/indikationen.jsp">http://www.qs-reha.de/indikationen/indikationen.jsp</a>                           | 0       |
| IQTiG              | Suchfunktion auf <a href="https://iqtiq.org">https://iqtiq.org</a>  | 0       |
| KBV                | AQUIK Ambulante Qualitätsindikatoren und Kennzahlen über <a href="http://www.kbv.de/23546.html">http://www.kbv.de/23546.html</a>  | 0       |

### Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

| Institution   | Quelle   | Treffer |
|---|--|---------|
| AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators                      | über <a href="http://www.qualityindicators.ahrq.gov/">http://www.qualityindicators.ahrq.gov/</a> | 0       |
| AHRQ (Agency for Health Research and Quality) National Quality Measures Clearinghouse | <a href="http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/">http://www.qualitymeasures.ahrq.gov/</a>          | 11      |
| AMA (American Medical Association)  | Über <a href="https://www.thepcpi.org/">https://www.thepcpi.org/</a>                             | 1       |

| Institution  | Quelle   | Treffer |
|--|--|---------|
|  | Measure #3: Chemotherapy for AJCC Stage III colon cancer patients  |         |
| ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative        | <a href="http://qopi.asco.org/index.html">http://qopi.asco.org/index.html</a><br>QOPI® Measures & Reporting Pathways - Spring 2017   | 22      |
| CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators                       | <a href="http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions/12_e.html">http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions/12_e.html</a><br>Colorectal cancer screening   | 1       |
| CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators | <a href="http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.Ulj9iW25OH4">http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.Ulj9iW25OH4</a>  | 8       |
| ISD Scotland Health Indicators   | <a href="http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Quality-Performance-Indicators-for-Colorectal-Cancer">http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Quality-Performance-Indicators-for-Colorectal-Cancer</a><br><a href="https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Publications/2015-06-23/2015-06-23-Colorectal-QPI-Report.pdf">https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Publications/2015-06-23/2015-06-23-Colorectal-QPI-Report.pdf</a> | 11      |
| JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)                    | <a href="http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx">http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx</a>  | 0       |
| NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement                        | <a href="http://content.digital.nhs.uk/home">http://content.digital.nhs.uk/home</a><br><a href="https://indicators.hscic.gov.uk/webview/Compendium-of-population-health-indicators">https://indicators.hscic.gov.uk/webview/Compendium-of-population-health-indicators</a><br><a href="https://indicators.hscic.gov.uk/webview/">https://indicators.hscic.gov.uk/webview/</a>  | 2       |

| Institution  | Quelle  | Treffer |
|--|---|---------|
| NQF (National Quality Forum) Performance Measures            | <a href="http://www.qualityforum.org/QPS/">http://www.qualityforum.org/QPS/</a>   | 0       |
| OECD Health Care Quality Indicators                          | <a href="http://www.oecd.org/health/healthpoliciesanddata/healthcarequalityindicators.htm">http://www.oecd.org/health/healthpoliciesanddata/healthcarequalityindicators.htm</a> | 0       |
| RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools) | <a href="http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html">http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html</a>   | 0       |
| Oncoline (Niederlande)                                       | <a href="http://oncoline.nl/index.php">http://oncoline.nl/index.php</a>   | 0       |
| KCE (Belgien)  | <a href="https://kce.fgov.be/">https://kce.fgov.be/</a>   | 0       |



### 13.1.3. Rechercheergebnisse

#### Nationale Qualitätsindikatoren

GKV-Spitzenverband – Qualitätsindikatoren-Thesaurus

| Indikator   | Starke Empfehlung in S3-LL |
|---|----------------------------|
| <p>Dokumentation der Früherkennungsuntersuchungen auf kolorektales Karzinom</p> <p>Die Koloskopie ist durch eine Bilddokumentation nachzuweisen und gemäß der Richtlinie zu dokumentieren</p> <p><u>Rechenformel Zähler:</u> Richtlinienkonforme Dokumentation der Früherkennungsuntersuchungen auf kolorektales Karzinom</p> <p><u>Rechenformel Nenner:</u> alle Früherkennungsuntersuchungen auf kolorektales Karzinom</p> <p><u>Qualitätsziel:</u> Richtlinienkonforme Dokumentation der Früherkennungsuntersuchungen auf kolorektales Karzinom</p> <p><a href="https://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php">https://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php</a></p> |                            |

#### Internationale Qualitätsindikatoren

National Quality Measures Clearinghouse

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| <p><u>Oncology: percentage of patients aged 18 through 80 years with American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stage III colon cancer who are referred for adjuvant chemotherapy, prescribed adjuvant chemotherapy, or have previously received adjuvant chemotherapy within the 12 month reporting period.</u> NQMC:010473, American Society for Radiation Oncology; American Society of Clinical Oncology; Physician Consortium for Performance Improvement®</p> |                            |

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| <p><u>Cancer screening: percentage of individuals aged 50 to 74 years who had a fecal occult blood test (FOBT) performed during the measurement year or a colonoscopy during the previous nine years (including the measurement year).</u> NQMC:010672 The Israel National Program for Quality Indicators in Community Healthcare</p>  |                            |
| <p><u>Colorectal cancer screening: percentage of patients aged 18 years and older receiving a surveillance colonoscopy, with a history of a prior adenomatous polyp(s) in previous colonoscopy findings, who had an interval of 3 or more years since their last colonoscopy.</u> NQMC:010463, American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association; American Society of Gastrointestinal Endoscopy; National Committee for Quality Assurance; Physician Consortium for Performance Improvement®</p> |                            |
| <p><u>Intra-procedure colonoscopy complication rate: percentage of patients who developed one or more intra-procedure colonoscopy complications.</u> NQMC:011007 AAAHC Institute for Quality Improvement, Performance Measurement Initiative, Colonoscopy Work Group</p>   |                            |
| <p><u>Diagnostic imaging: percentage of exams with confirming colonoscopies for a greater than or equal to 10 mm polyp detected by CT colonography (CTC) (true positive rate).</u> NQMC:010222, American College of Radiology</p>  |                            |
| <p><u>Diagnostic imaging: percentage of all computed tomography colonography (CTC) exams, either screening or diagnostic, with a clinically significant extracolonic finding, not otherwise known based on the history provided or based on a prior imaging procedure at the institution.</u> NQMC:010223, American College of Radiology</p>   |                            |
| <p><u>Colorectal cancer screening: percentage of patients 50 to 75 years of age who had appropriate screening for colorectal cancer.</u> NQMC:009933, National Committee for Quality Assurance</p>   |                            |
| <p><u>Colorectal cancer screening: percentage of patients aged 50 to 75 years receiving a screening colonoscopy without biopsy or polypectomy who had a recommended follow-up interval of at least 10 years for repeat colonoscopy documented in their colonoscopy report.</u> NQMC:011008, American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association; American Society of Gastrointestinal Endoscopy; National Committee for Quality Assurance; Physician Consortium for Performance Improvement®</p>    |                            |

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| <a href="#">Preventive services for adults: percentage of patients ages 76 to 85 years old who are screened for colorectal cancer, unless there are significant considerations that support screening.</a> NQMC:009982, Institute for Clinical Systems Improvement   |                            |
| <a href="#">Preventive services for adults: percentage of patients over age 86 years who are screened for colorectal cancer.</a> NQMC:009983, Institute for Clinical Systems Improvement   |                            |
| <a href="#">Colorectal cancer screening: percentage of patients greater than 85 years of age who received a screening colonoscopy from January 1 to December 31.</a> NQMC:010755, American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association; American Society of Gastrointestinal Endoscopy |                            |

## AMA (American Medical Association)

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| Measure #3: Chemotherapy for AJCC Stage III colon cancer patients<br><a href="https://www.thepcpi.org/pcpi/media/pcpi-maintained-measures/oncology-measurement-set-2015.pdf">https://www.thepcpi.org/pcpi/media/pcpi-maintained-measures/oncology-measurement-set-2015.pdf</a> |                            |

## ASCO (American Society of Clinical Oncology)

<http://www.instituteforquality.org/sites/instituteforquality.org/files/QOPI%20Spring%202017%20Measures%20and%20Reporting%20Pathways%20-%20Public%20Website.pdf>

| Indikator       | Starke Empfehlung in S3-LL |
|-----------------|----------------------------|
| Measure# CRC 63 |                            |

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| Complete family history documented for patients with invasive colorectal cancer (defect-free measure, CRC63a - CRC63c)   |                            |
| Measure# CRC 63a<br>Presence or absence of cancer in first-degree blood relatives documented   |                            |
| Measure# CRC 63b<br>Presence or absence of cancer in second-degree blood relatives documented  |                            |
| Measure# CRC 63c<br>Age at diagnosis documented for each blood relative noted with cancer  |                            |
| Measure# CRC 65<br>Genetic testing addressed appropriately for patients with invasive colorectal cancer (defect-free measure, CRC65a - CRC65c)                                       |                            |
| Measure# CRC 65a<br>Genetic counseling, referral for counseling, or genetic testing for patients with invasive colorectal cancer with increased hereditary risk of colorectal cancer |                            |
| Measure# CRC 65b<br>Patient consent for genetic testing ordered by the practice for patients with invasive colorectal cancer   |                            |
| Measure# CRC 65c<br>Patient with invasive colorectal cancer counseled, or referred for counseling, to discuss results following genetic testing                                      |                            |

| Indikator   | Starke Empfehlung in S3-LL |
|---|----------------------------|
| Measure# CRC 66<br>CEA within 4 months of curative resection for colorectal cancer*   |                            |
| Measure# CRC 67<br>Adjuvant chemotherapy recommended within 4 months of diagnosis for patients with AJCC stage III colon cancer           |                            |
| Measure# CRC 68<br>Adjuvant chemotherapy received within 4 months of diagnosis by patients with AJCC stage III colon cancer*              |                            |
| Measure# CRC 70<br>12 or more lymph nodes examined for resected colon cancer  |                            |
| Measure# CRC 71<br>Adjuvant chemotherapy recommended within 9 months of diagnosis by patients with AJCC stage II or III rectal cancer     |                            |
| Measure# CRC 73<br>Colonoscopy before or within 6 months of curative colorectal resection or completion of primary adjuvant chemotherapy* |                            |
| Measure# CRC 74<br>RAS (KRAS and NRAS) testing for patients with metastatic colorectal cancer who received anti-EGFR MoAb therapy*        |                            |
| Measure# CRC 75<br>Anti-EGFR MoAb therapy received by patients with KRAS and NRAS mutation (Lower Score – Better) (Top5 Measure)          |                            |

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| Measure# CRC 75a<br>Anti-EGFR MoAb therapy not received by patients with KRAS and NRAS mutation (Inverse of CRC75)   |                            |
| Measure# CRC 75b<br>GCSF administered to patients who received chemotherapy for metastatic colon cancer (Lower Score – Better) (Top 5 Test Measure)  |                            |
| Measure# CRC 76<br>Percentage of colon cancer patients with PET or PET-CT ordered by practice after the completion of treatment with curative intent for colon cancer (Lower Score – Better) (Top 5 Test Measure)                                |                            |
| Measure# CRC 76a<br>Percentage of colon cancer patients with PET or PET-CT ordered outside the practice after the completion of treatment with curative intent for colon cancer (Lower Score – Better) (Top 5 Test Measure)                      |                            |
| Measure# CRC 77<br>Proportion of patients with a diagnosis of colorectal cancer who had microsatellite instability (MSI) status determined by MS instability analysis or immunohistochemistry by mismatched repair proteins (MMR) (Test Measure) |                            |
| Measure# CRC 78<br>Proportion of patients with a diagnosis of non-metastatic rectal cancer who received a transrectal ultrasound or pelvic MRI to determine the stage of disease prior to initial therapy or surgery (Test Measure)              |                            |

CIHI (Canadian Institute for Health Information)

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| <p><b>Colorectal cancer screening</b></p> <p><b>Definition:</b><br/>Population aged 50 and over who reported they had a fecal occult blood test (FOBT) in past two years or colonoscopy or sigmoidoscopy in past five years.</p> <p>Screening using the fecal occult blood test (FOBT) or colonoscopy or sigmoidoscopy is an important early screening strategy for colorectal cancer.</p> <p><b>Source (s):</b><br/>Statistics Canada, Canadian Community Health Survey.</p> <p><a href="http://www.statcan.gc.ca/pub/82-221-x/2012002/def/def3-eng.htm#aces3ccs">http://www.statcan.gc.ca/pub/82-221-x/2012002/def/def3-eng.htm#aces3ccs</a></p> |                            |

## CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| <p>Number of outpatient colonoscopies where patient was admitted to hospital with perforation within 7 days of procedure, per 1,000 colonoscopies.</p> <p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Number of outpatient colonoscopies followed by hospital admissions for perforation within 7 days of colonoscopy / Total number of outpatient colonoscopies performed among Ontario individuals, aged 18 years or older ) x 1000 = Outpatient perforation rate</p> <p><a href="http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354678">http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354678</a></p> |                            |

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| <p>Percentage of Ontario individuals, 53 years old or older, who had a normal and complete outpatient colonoscopy in the 36 months prior to the index colonoscopy</p> <p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Total number of Ontario individuals who had a normal and complete outpatient colonoscopy in the 36 months prior to the index colonoscopy / Total number of Ontario individuals, 53 years old or older, who had an outpatient colonoscopy in the reporting period) x 100 = Percentage colonoscopies with recent normal findings</p> <p><a href="http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354678">http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354678</a></p>   |                            |
| <p>Percentage of Ontario screen-eligible individuals with an abnormal FOBT result, 50-74 years old, who underwent colonoscopy within six months of the abnormal screen date</p> <p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Number of Ontario screen-eligible individuals, 50-74 years old, with an abnormal CCC program FOBT result, who underwent colonoscopy within six months of the abnormal FOBT result / Total number of Ontario screen-eligible individuals, 50-74 years old, with an abnormal CCC program FOBT result in a given year) x 100 = abnormal follow-up rate</p> <p><a href="http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354629">http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354629</a></p>          |                            |
| <p>Percentage of Ontario screen-eligible individuals with an abnormal FOBT result, 50-74 years old, who underwent colonoscopy within eight weeks of the abnormal screen date</p> <p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Number of Ontario screen-eligible individuals, 50-74 years old, with an abnormal CCC program FOBT result, who underwent colonoscopy within eight weeks of the abnormal FOBT result / Total number of Ontario screen-eligible individuals, 50-74 years old, with an abnormal CCC program FOBT result in a given year) x 100 = 8 week abnormal follow-up rate</p> <p><a href="http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354629">http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354629</a></p> |                            |



| Indikator   | Starke Empfehlung in S3-LL |
|---|----------------------------|
| <p>Percentage of Ontario screen-eligible individuals, 50-74 years old, who were overdue for colorectal screening in each calendar year</p> <p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Number of Ontario screen-eligible individuals, 50-74 years old, who were overdue for colorectal screening by the end of the calendar year / Total number of Ontario screen-eligible individuals, 50-74 years old) x 100 = Percentage overdue for screening</p> <p><a href="http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354650">http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354650</a></p>   |                            |
| <p>Percentage of Patients with Stage 3 Colon Cancer Treated according to Guidelines</p> <p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Total Number of patients aged 65+ with stage 3 colon cancer who received guideline recommended chemotherapy within 120 days of surgery/Total Number of patients aged 65+ with stage 3 colon cancers who had a cancer surgery within 120 days of diagnosis) X100 =Percent of patients aged 65+ with stage 3 colon cancer who received chemotherapy according to recommended guidelines</p> <p><a href="http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354767">http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354767</a></p> |                            |
| <p>The percent of Stage III colon cancer patients who received adjuvant chemotherapy within or equal to 60 days of index cancer surgery</p> <p><u>Calculations for the indicator</u></p> <p>(Number of stage III colon patients where the wait-time between cancer surgery and adjuvant chemotherapy is &lt;= 60 days / Number of stage III colon patients who received adjuvant chemotherapy ) X 100 = Percent within 60 days</p> <p><a href="http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354767">http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354767</a></p>   |                            |
| <p>Treating Rectal Cancer According to Guidelines: Rate of Preoperative MRI/TRUS before Rectal Cancer Surgery</p>   |                            |

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| <p>Calculations for the indicator</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>100 \times (\text{Patients diagnosed with rectal cancer who received chemo/radiation therapy within 1 year before surgery and received a pre-operative MRI/TRUS within 6 months before surgery}) / (\text{Patients diagnosed with rectal cancer who received chemo/radiation therapy within 1 year before surgery}) = \text{Percentage of patients with pre-operative rectal imaging (MRI/TRUS) within 6 months before rectal cancer surgery for patients who had chemo/radiation therapy before surgery}</math></li> <li>• <math>100 \times (\text{Patients diagnosed with rectal cancer who had surgery only or had a chemo/radiation therapy after the surgery and received a pre-operative MRI/TRUS within 6 months before surgery}) / (\text{Patients diagnosed with rectal cancer who received surgery only or had a chemo/radiation therapy after the surgery}) = \text{Percentage of patients with pre-operative rectal imaging (MRI/TRUS) within 6 months before rectal cancer surgery for patients who had no chemo/radiation therapy or received one after the surgery}</math></li> </ul> <p><a href="http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354773">http://www.csqi.on.ca/cms/One.aspx?portalId=351209&amp;pageId=354773</a></p> |                            |

ISD Scotland Health Indicators <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Publications/2015-06-23/2015-06-23-Colorectal-QPI-Report.pdf>

| Indikator   | Starke Empfehlung in S3-LL |
|---|----------------------------|
| <p>QPI 1 – Radiological Diagnosis and Staging</p> <p>Patients with colorectal cancer should be evaluated with appropriate imaging to detect extent of disease and guide treatment decision making.</p> <p>QPI 2 – Pre-Operative Imaging of the Colon</p> <p>Patients with colorectal cancer undergoing surgical resection should have the whole colon visualised pre-operatively.</p> |                            |

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| <p>QPI 3 – Stoma Care</p> <p>Patients with colorectal cancer who require a stoma are assessed and have their stoma site marked pre-operatively by a nurse with expertise in stoma care.</p>  |                            |
| <p>QPI 4 – Lymph Node Yield</p> <p>For patients undergoing resection for colorectal cancer the number of lymph nodes examined should be maximized.</p>                                       |                            |
| <p>QPI 5 – Neoadjuvant Radiotherapy</p> <p>Patients with locally advanced rectal cancer should receive neoadjuvant chemoradiotherapy designed to facilitate a margin-negative resection.</p> |                            |
| <p>QPI 6 – Surgical Margins</p> <p>Rectal cancers undergoing surgical resection should be adequately excised.</p>  |                            |
| <p>QPI 7 – Re-operation Rates</p> <p>For patients undergoing surgery for colorectal cancer re-operation should be minimized.</p>   |                            |
| <p>QPI 8 – Anastomotic Dehiscence</p> <p>For patients who undergo surgical resection for colorectal cancer anastomotic dehiscence should be minimized.</p>                                   |                            |
| <p>QPI 9 – 30 Day Mortality Following Surgical Resection</p> <p>Mortality after surgical resection for colorectal cancer.</p>  |                            |
| <p>QPI 10 – Adjuvant Chemotherapy</p> <p>Patients with Dukes C and high risk Dukes B colorectal cancer should be considered for adjuvant chemotherapy</p>                                    |                            |

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| QPI 11 – 30 Day Mortality Following Chemotherapy or Radiotherapy<br>Mortality after chemotherapy or radiotherapy with curative intent for colorectal cancer. |                            |

NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement <https://indicators.hscic.gov.uk/webview/>

| Indikator  | Starke Empfehlung in S3-LL |
|--|----------------------------|
| Survival following diagnosis of colon cancer: one year age-standardised net survival rate (%), 15-99 years, 3-year average, MFP  |                            |
| Survival following diagnosis of colon cancer: five year age-standardised net survival rate (%), 15-99 years, 3-year average, MFP |                            |

#### 13.1.4. Publikationen

1. Young, J.M., et al., Identifying indicators of colorectal cancer care coordination: a Delphi study. *Colorectal Dis*, 2014. 16(1): p. 17-25.
2. Turner, N.H., et al., Novel quality indicators for metastatic colorectal cancer management identify significant variations in these measures across treatment centers in Australia. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2015. 11(3): p. 262-71.
3. Siegel, E.M., et al., Evaluating the quality of colorectal cancer care in the state of Florida: results from the Florida Initiative for Quality Cancer Care. *J Oncol Pract*, 2012. 8(4): p. 239-45.
4. Sancho-Muriel, J., et al., Standard outcome indicators after colon cancer resection. Creation of a nomogram for autoevaluation. *Cir Esp*, 2017. 95(1): p. 30-37.
5. Samuel, C.A., et al., Developing and Evaluating Composite Measures of Cancer Care Quality. *Med Care*, 2015. 53(1): p. 54-64.

6. Krzyzanowska, M.K., et al., Identifying population-level indicators to measure the quality of cancer care for women. *Int J Qual Health Care*, 2011. 23(5): p. 554-64.
7. Kolfshoten, N.E., et al., Combining process indicators to evaluate quality of care for surgical patients with colorectal cancer: are scores consistent with short-term outcome? *BMJ Qual Saf*, 2012. 21(6): p. 481-9.
8. Khare, S.R., G. Batist, and G. Bartlett, Identification of performance indicators across a network of clinical cancer programs. *Curr Oncol*, 2016. 23(2): p. 81-90.
9. Kanters, A., et al., Colorectal cancer: Quality of surgical care in Michigan. *Am J Surg*, 2016.
10. Jackson, G.L., et al., Using NCCN clinical practice guidelines in oncology to measure the quality of colorectal cancer care in the veterans health administration. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11(4): p. 431-41.
11. Hayman, A.V., et al., Assessing compliance with national quality measures to improve colorectal cancer care at the VA. *Am J Surg*, 2010. 200(5): p. 572-6.
12. Govaert, J.A., et al., Nationwide Outcomes Measurement in Colorectal Cancer Surgery: Improving Quality and Reducing Costs. *J Am Coll Surg*, 2016. 222(1): p. 19-29.e2.
13. Gooiker, G.A., et al., Evaluating the validity of quality indicators for colorectal cancer care. *J Surg Oncol*, 2013. 108(7): p. 465-71.
14. Demetter, P., et al., Quality of care indicators in rectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg*, 2011. 74(3): p. 445-50.
15. Chung, K.P., et al., Is quality of colorectal cancer care good enough? Core measures development and its application for comparing hospitals in Taiwan. *BMC Health Serv Res*, 2010. 10: p. 27.
16. Camps, C., et al., Quality Indicators to Assure and Improve Cancer Care in Spain Using the Delphi Technique. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016. 14(5): p. 553-8.
17. Binefa, G., et al., Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators After Five Rounds (2000-2012). *Sci Rep*, 2016. 6: p. 19532.
18. Bianchi, V., et al., Quality indicators of clinical cancer care (QC3) in colorectal cancer. *BMJ Open*, 2013.

## 13.2. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2009)

Tabelle 22: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm           | Prognosis  | Diagnosis  | Differential diagnosis / symptom prevalence study    | Economic and decision analyses  |
|-------|--|--|--|--|---|
| 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  | SR (with homogeneity) of Level 1 economic 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         | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses |
| 1c    | All or none§                                     | All or none case-series  | Absolute SpPins and SnNouts” “   | All or none case-series                              | Absolute better-value or worse-value analyses ” ” “   |
| 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 | SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies  |
| 2b    | Individual cohort study (including low quality)  | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT;                 | Exploratory cohort study with good reference standards; CDR  | Retrospective cohort study, or poor follow-up        | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single                                       |

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm   | Prognosis  | Diagnosis  | Differential diagnosis / symptom prevalence study  | Economic and decision analyses   |
|-------|--|--|--|--|--|
|       | RCT; e.g., <80% follow-up)   | Derivation of CDR or validated on split-sample only  | after derivation, or validated only on split-sample or databases   |  | studies; and including multi-way sensitivity analyses  |
| 2c    | "Outcomes" Research; Ecological studies  | "Outcomes" Research  |  | Ecological studies   | Audit or outcomes research   |
| 3a    | SR (with homogeneity) of case-control studies  |  | SR (with homogeneity) of 3b and better 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   | Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations |
| 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  | Analysis with no sensitivity analysis  |
| 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" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"   |

| Level  | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis / symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|--|--|-----------|-----------|---|--------------------------------|
| <p>* 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.</p> <p>" Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)</p> <p>"<sub>i</sub> See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.</p> <p>§ 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.</p> <p>§§ 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.</p> <p>§§§ Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.</p> <p>" " 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.</p> <p>"<sub>i</sub>" Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.</p> <p>" " " 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.</p> <p>" " " " 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.</p> <p>** 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'.</p> <p>*** 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 &lt;80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.</p> <p>**** Good follow-up in a differential diagnosis study is &gt;80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)</p> |  |           |           |   |                                |

Tabelle 5.2: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford



## 13.3. Interessenkonflikterklärungen

AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben

([http://www.dggg.de/fileadmin/public\\_docs/Leitlinien/Interessenkonflikterklaerung\\_Leitlinien.pdf](http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/Interessenkonflikterklaerung_Leitlinien.pdf); Stand 08.02.2010) sieht die Darlegung zu folgenden Punkten vor:

1. 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
2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft
7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
8. Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten
9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

### **Bewertung**

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

**Tabelle 23: Interessenkonflikterklärungen der Leitliniengruppe 2017**

| Name                  | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Vortrags- und Schulungstätigkeiten                                    | Drittmittel für Forschungsvorhaben        | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften                                  | persönliche Interessen |
|-----------------------|----------------------------------|---|---|---------|------------------------------|-------------------------|--|------------------------|
| Ahmadzadehfar, Hojjat | /                                | Astellas  | /   | /       | /                            | /                       | DGN  | /                      |
| Arnold, Dirk          | /                                | Roche Pharma, Merck Serono, Bayer Healthcare, sanofi oncology, Terumo | Astellas, sanofi, Roche, Bayer Healthcare | /       | /                            | /                       | DGHO, ESMO   | /                      |
| Amthauer, Holger      | CE Healthcare, Sirtex            | Siemens, CE Healthcare, Covidien, Sirtex, 3-BP Pharmaceuticals        | /   | /       | /                            | /                       | DNG  | /                      |
| Baretton, Gustavo     | Ad Bords: Amgen, Roche, Pfizer   | Roche, Astra Zeneca, Falk, Merck, Promodicix                          | /   | /       | /                            | /                       | DGP, BV Deutscher Pathologen, AOP-DKG                            | /                      |
| Barlag,Hagen          | /                                | /   | /   | /       | /                            | /                       | /  | /                      |
| Budach, Wilfried      | /                                | Advisory board für Kopf-Hals-Tumor, Merck Serono                      | Merck Serono                              | /       | /                            | /                       | DEGRO, ESTRO, ASTRO, ASCO, Bundesverband der Strahlentherapeuten | /                      |
| Caspari, Reiner       | /                                | /   | /   | /       | /                            | /                       | DGHO, DKG, ASORS, AET-DKG  | /                      |

| Name                     | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit  | Vortrags- und Schulungstätigkeiten   | Drittmittel für Forschungsvorhaben   | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften                              | persönliche Interessen |
|--------------------------|---|--|--|---------|------------------------------|-------------------------|--|------------------------|
| Chenot, Jean-Francois    | WidO 2014 Auswertung Abrechnungsdaten, AOK Qualitätsindikatoren 2010, HealthRisk ..., HCERES Dobi..., Bertelsmann | Institut für hausärztliche Fortbildung (IHF), Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt | Zentralinstitut der Kassenärztlichen Vereinigung, BMG, BMBF, Domp-Stiftung, KfH-Stiftung | /       | /                            | /                       | DEGAM LL<br>Hautkrebs, NWL-Rücken, S3<br>Spondylarthropathon | /                      |
| Ebert, Matthias          | Pfizer, Norgine, Fresenius  | Falk, Roche  | Celgine  | /       | /                            | /                       | DGVS, AIO-DKG  | /                      |
| Eckart, Michael          | Amgen, Roche, AstraZeneca, Sanofi   | Vortrag DGHO-Kurs  | /  | /       | /                            | /                       | BNHO   | /                      |
| Egidi, Günther           | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | DEGAM  | /                      |
| Follmann, Markus         | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin                   | /                      |
| Folprecht, Günther       | Roche/Genentech, Merck, Boehringer, Lilly, Baxalta, Bayer, Sanofi-Aventis   | Roche, Merck, Lilly, Amgen, Bayer, Sanofi-Aventis  | Merck Serono GmbH  | /       | /                            | /                       | DGHO, DGVS   | /                      |
| Geißler, Michael         | Celgine, Thame PaLo   | Merck, Amgen, Bayer  | /  | /       | /                            | /                       | /  | /                      |
| Germer, Christoph-Thomas | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | DGAV   | /                      |

| Name                      | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit                      | Vortrags- und Schulungstätigkeiten                                     | Drittmittel für Forschungsvorhaben   | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften               | persönliche Interessen |
|---------------------------|---|--|--|---------|------------------------------|-------------------------|---|------------------------|
| Glitsch, Anne             | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | /   | /                      |
| Graeven, Ullrich          | Amgen, Bayer, Lilly, Merck Serono, Roche              | Amgen, Bayer, Falk, GlaxoSmithKline, Hexal, Merck Serono, Roche Pharma | Bayer, Celgene, Lilly, Mologen, Roche  | /       | /                            | /                       | DGHO, DGVS, DKG, DKG-AIO                      | /                      |
| Hass, Maria               | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | ILCO  | /                      |
| Hegewisch-Becker, Susanna | Advisory board: Lilly, amgen, Merck, Roche            | /  | /  | /       | /                            | /                       | DGHO, DKG, DKG-AIO, ESMO, ASCO                | /                      |
| Heinemann, Volker         | Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Baxalta, Sirtex, Servier | Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Baxalta, Sirtex, Serviert                 | Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex  | /       | /                            | /                       | /   | /                      |
| Höckel, Michael           | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | DKG, Deutsche Ges. für onkologische Pharmazie | /                      |
| Hofheinz, Ralf-Dieter     | Roche, Amgen, Merck, Bayer, Sanofi                    | Roche, medac, Amgen, Merck, Bayer, Sanofi                              | Roche, Medac, Amgen, Merck, Bayer, Sanofi  | /       | /                            | /                       | DKG-AIO                                       | /                      |
| Hohenberger, Werner       | /   | /  | Hollister, Dansac, GHD, Publicare, Sysmex Europe GmbH, Siemens Healthcare Diagn. | /       | Ahlica Fresenius, Novartis   | /                       | /   | /                      |

| Name                    | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit                                      | Vortrags- und Schulungstätigkeiten                     | Drittmittel für Forschungsvorhaben                       | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften                                | persönliche Interessen |
|-------------------------|---|--|--|---------|------------------------------|-------------------------|--|------------------------|
|                         |   |  | Marburg, Novartis Pharma GmbH                            |         |                              |                         |  |                        |
| Holdenrieder, Stefan    | SAB VolifionRx  | Roche Diagnostics, Sysmex, DiaSorin                    | VolitionRx, Roche Diagnostics, Sysmex, DiaSorin, Concile | /       | /                            | /                       | DGKL, DGHO, ISOBM  | /                      |
| Jung, Andreas           | RAS Advisory Board, Amgen   | Amgen, Merck Serono                                    | /  | /       | /                            | /                       | DGP, Mitglied der Panels für die Ausrichtung von Ringversuchen | /                      |
| Kiesslich, Ralf         | Norgine, Storz  | Falk, Pentax, Storz, Ferring                           | Ferring, Cosmo   | /       | /                            | /                       | DGVS, DGIM, DGEV   | /                      |
| Kirchner, Thomas        | AstraZeneca, Merck, Novartis, Roche, Pfizer, MSD Sharpe & Dome, Amgen | AstraZeneca, Merck                                     | Merck, Amgen, Roche, Definiens                           | /       | /                            | /                       | DGP, Bundesverband Deutscher Pathologen                        | /                      |
| Köhne, Claus-Henning    | /   | Merck, Amgen, Roche, Pfizer                            | /  | /       | /                            | /                       | EMA, DGHO, ASCO  | /                      |
| Kolligs, Frank          | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | DGVS   | /                      |
| Körper, Jürgen          | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | ASORS-DKG  | /                      |
| Landenberger, Margarete | /   | /  | /  | /       | /                            | /                       | DKG-KOK  | /                      |
| Lang, Hauke             | TAKEDA Pharma, Humedics GmGH  | Hyundai Pharmaceutical, Falk Foundation, Merck Serono, | Novartis   | /       | /                            | /                       | DGAV   | /                      |

| Name              | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit  | Vortrags- und Schulungstätigkeiten                                     | Drittmittel für Forschungsvorhaben          | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften           | persönliche Interessen |
|-------------------|---|--|---|---------|------------------------------|-------------------------|---|------------------------|
|                   |   | Baxter, Gastro Orga  |   |         |                              |                         |   |                        |
| Link, Hartmut     | nein, wiss. Beirat bei Amgen, MSD, Novartis, Teva, Vifor-Pharma, DKV Versicherung                   | Amgen, Celgene, Chugai, Lilly, MSD, Novartis-Hexal, Teva, Vifor-Pharma | Amgen, Hexal, MSD, Lilly                    | /       | /                            | /                       | ASORS-DKG, AIO-DKG, DKG, DGHO, DGIM, DGVS | /                      |
| Menke, Jan        | /   | /  | /   | /       | /                            | /                       | ABO-DKG, DRG                              | /                      |
| Neuhaus, Horst    | Boston Scientific, Cook Medical, Olympus Tokyo, Fujifilm  | Boston Scientific  | /   | /       | /                            | /                       | /   | /                      |
| Neumaier, Michael | /   | /  | /   | /       | /                            | /                       | DGKL- Beirat BÄK                          | /                      |
| Pereira, Philippe | Celonova, BTG, Terumo, Angiodynamics, Bayer, Siemens, Celon Olympus, Covidien, Medtronic, harmacept | Celonova, BTG, Terumo, Angiodynamics, Celon Olympus, Covidien          | Celon Olympus, BTG, Biocompatibles, Siemens | /       | /                            | /                       | DeGIR, DRG                                | /                      |
| Porschen, Rainer  | Lilly, Sanofi, Bayer  | Roche, Sanofi, Falk, Pfizer  | /   | /       | /                            | /                       | DGVS, DKG, DKG-AIO, DGE-BV, AGA           | /                      |
| Pox, Christian    | /   | Falk, Hitachi u. Immun-diagnostik, Roche                               |   | /       | /                            | /                       | DGVS, DKG, DKG-AIO                        | /                      |

| Name                | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit  | Vortrags- und Schulungstätigkeiten  | Drittmittel für Forschungsvorhaben  | Patente              | Besitz von Geschäftsanteilen  | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften                                   | persönliche Interessen |
|---------------------|---|---|---|----------------------|---|-------------------------|---|------------------------|
| Raab, Hans-Rudolph  | Beirat Apothekeumschau  | AstraZeneca, Falk, Hitachi, Roche,  | /   | /                    | Chirurgische Instrumente/ Retraktorsysteme Fa. Fehling  | /                       | DGCH, DGAV, CAO, DKG, Verband der Ltd. Krankenhausärzte, BDG, DHV | /                      |
| Rödel, Claus        | /   | /   | /   | /                    | /   | /                       | DEGRO, DKG-ARO  | /                      |
| Rösch, Thomas       | /   | /   | /   | /                    | /   | /                       | DGVS, NDGG, Bayr. Gastroenterologen                               | /                      |
| Schirmacher, Peter  | AstraZeneca, Roche, Novartis, Pfizer, Leica, Amgen, Bristol-Meyers-Squibb | AstraZeneca, Roche, Novartis, Amgen   | Novartis, AstraZeneca, Roche, Pfizer  | /                    | Keine Antwort   | /                       | DGP, DGVS, DKG, EASL, EACR, ILCA                                  | /                      |
| Schmidberger, Heinz | /   | /   | /   | /                    | /   | /                       | /   | /                      |
| Schmiegel, Wolff    | AiCuris, Amgen, Apceth, AstraZeneca, Indivomed, Merck Serono, Roch        | Honorare Vortrags- und Schulungstätigkeiten: Abbott, Falk Foundation, GSB GmbH, Lilly, MCI, MedCongress, Merck Serono, Pfizer, Roche, Siemens Healthcare, Honorare für Publikationen von: | Sponsoren von Studien an der Medizinischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum: Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Chugai Pharma, Clovis, Essex Pharma, GlaxoSmithKline, Ganymed, Merck, Novartis, Pfizer, Roche Pharma, Sanofi, Schwarz | 8 Patentanmeldungen* | Medmotive GmbH: Bisher keinerlei Geschäftsbetrieb. Gesellschaft befindet sich in der Liquidation. Bis 2010 Anteile an Westdeutsches Darmzentrum GmbH; | /                       | DGVS, DKG, DKG-AIO  | /                      |

| Name                     | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit                   | Vortrags- und Schulungstätigkeiten   | Drittmittel für Forschungsvorhaben  | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen  | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften    | persönliche Interessen |
|--------------------------|--|--|---|---------|---|-------------------------|------------------------------------|------------------------|
|                          |  | Deutschlandfunk, Deutsches Ärzteblatt, Elsevier Verlag, Springer Verlag, Westdeutscher Rundfunk, Zweites Deutsches Fernsehen | Pharma, AIO, DKH, DKG, GSHG, DSHNHL;<br><br>Research Cooperation mit Sysmex Deutschland GmbH – no financial support / no honorarium |         | Mitgeschafter der Firma HeparDiag GmbH (Dez. 2012 gegründet). Bisher keinerlei Geschäftsbetrieb, kein Bezug zu Darmkrebs. |                         |                                    |                        |
| Schmitt, Wolfgang        | /  | /  | /   | /       | /   | /                       | DGVS, DGE-BV, Bay. GE-Gesellschaft | /                      |
| Schreyer, Andreas        | /  | /  | /   | /       | /   | /                       |                                    | /                      |
| Seufferlein, Thomas      | Advisory Board Celgene, Lilly, Merck Serono, Roche | Bayer, Pfizer, Roche, Merck Serono, Celgene, Amgen   | Celgene, Sanofi-Avenis  | /       | /   | /                       | DGVS                               | /                      |
| Stintzing, Sebastian     | Roche, Merck, Amgen, Sanofi                        | /  | /   | /       | /   | /                       | DKG-AIO                            | /                      |
| Stroszczyński, Christian | /  | /  | /   | /       | /   | /                       | /                                  | /                      |
| Tannapfel, Andrea        | /  | Referentenhonorar Pharmafirmen   | Drittmittel DGUV  | /       | /   | /                       | DGP, DGVS, BV-Pathologen, DGE-BV   | /                      |



| Name             | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Vortrags- und Schulungstätigkeiten                     | Drittmittel für Forschungsvorhaben | Patente           | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften | persönliche Interessen |
|------------------|----------------------------------|--|------------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Theilmeier, Arno | /                                | /  | /                                  | /                 | /                            | /                       | Bng, DGVS                       | /                      |
| Trojan, Jörg     | Merck Serono, Bayer Health Care  | Merck Serono, Bayer Health Care, Roche, Sanofi Aventis | /                                  | /                 | /                            | /                       | DGVS, DKK                       | /                      |
| Vogl, Thomas     | /                                | /  | /                                  | Laser-LITT-Patent | /                            | /                       |                                 | /                      |
| Wagner, Martin   | /                                | /  | /                                  | /                 | /                            | /                       | DGVS                            | /                      |
| Wolff, Hendrik   | /                                | /  | /                                  | /                 | /                            | /                       | DEGRo                           | /                      |

## Legende:

\* All patents not licensed up to now, i. e. no income, no financial value.. Folgende Patentanmeldungen werden angezeigt:

1. Lösliches Cadherin 17 für die Diagnose und Risikostratifizierung von Darmtumor und Darmkrebs Internationale Patentanmeldung: PCT/DE2008/001220
2. Bupropion – Verwendung von Bupropion in Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C Patentanmeldung Deutschland: DE 10 2004 063 132.8-41
3. Biomarker für hepatische Fibrose Patentanmeldung Deutschland: DE 10 2006 048249.2., Internationale Patentanmeldung PCT/DE 2007001427
4. Statine/HMG-CoA Reduktase Hemmer zur Herstellung von Mitteln, die sich zur Primär- und Sekundärprävention sowie zur Behandlung von hyperplastischen oder dysplastischen Dickdarpolypen eignen. Patentanmeldung Deutschland DE 10 2004 036 907.0-41
5. Biomarker für die Diagnose von Pankreaskrebs Internationale Patentanmeldung PCT/DE2007/002174
6. Immunoscreening of the Extracellular Proteome of Colorectal Cancer Cells Patentanmeldung USA US 61/176,353
7. Diagnoseverfahren und Verwendung von MicroRNA Patentanmeldung Deutschland 10 2010 046 866.5
8. Pantumormarker Patentanmeldung Deutschland 10 2011 108 254.2

**Tabelle 24: Interessenkonflikterklärungen der Leitliniengruppe 2011/2012**

| Name                 | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit  | Vortrags- und Schulungstätigkeiten       | Drittmittel für Forschungsvorhaben | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen   | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften | persönliche Interessen |
|----------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|---------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Bischoff, Stephan C. | Danone                            | Falk, Yakult, Danone, Nestlé, u.a.       | Merck                              | /       | ZKES                           | /                       | DGEM, DGMIM                     | /                      |
| Bokemeyer, Bernd     | Abbott, MSD, Ferring, Movetis     | /  | /                                  | /       | /                              | /                       | Bng                             | /                      |
| Brambs, Hans-Jürgen  | /                                 | /  | /                                  | /       | Bayer, Pfizer, Novartis, Roche | /                       | DRG                             | /                      |
| Brenner, Hermann     | /                                 | /  | Eiker Chemicals                    | /       | /                              | /                       | DKG, DGEpi, gmds                | /                      |
| Engeser, Peter       | /                                 | /  | /                                  | /       | /                              | /                       | DGAM, HÄV                       | /                      |
| Epplen, Jörg T.      | /                                 | /  | /                                  | /       | /                              | /                       | DfH, BVDH                       | /                      |
| Fischbach, Wolfgang  | Pfizer, Norgine, Fresenius        | Falk, Abbott, Pfizer, Norgine            | /                                  | /       | /                              | /                       | DGVS                            | /                      |
| Graeven, Ullrich     | Amgen, Roche, AstraZeneca, Sanofi | Amgen, Roche, AstraZeneca, Sanofi, Merck | /                                  | /       | /                              | /                       | DKG, DGHO, DGVS, AIO            | /                      |
| Haß, Maria           | /                                 | /  | /                                  | /       | /                              | /                       | /                               | /                      |
| Heike, Michael       | Ganymed                           | /  | /                                  | /       | /                              | /                       | DGVS, DGHO, DGIM                | /                      |

| Name                | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit               | Vortrags- und Schulungstätigkeiten             | Drittmittel für Forschungsvorhaben | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen         | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften | persönliche Interessen |
|---------------------|--|--|------------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Heußner, Pia        | Roche, Onko Inform, Glaxo Smith Kline, 4 Sigma | Roche, Onko Inform, 4 Sigma                    | /                                  | /       | /                                    | /                       | DKG (AIO, PSO), DGHO            | /                      |
| Höhler, Thomas      | /  | Roche, Merck                                   | /                                  | /       | /                                    | /                       | DGVS, DGHO                      | /                      |
| Hohenberger, Werner | /  | Roche, Siemens, BMBF, Hollister, Lilly         | 6 Studien                          | /       | /                                    | /                       | DKG, DGCH, DGAV                 | /                      |
| Holstege, Axel      | /  | Roche, Falk                                    | /                                  | /       | /                                    | /                       | DGVS, AIO                       | /                      |
| Hübner, Jutta       | /  | Roche, Glaxo Smith Kline, Pfizer, Pierre Fabre | /                                  | /       | /                                    | /                       | DKG (PRIO), DGP, DGHO           | /                      |
| Jauch, Karl-Walter  | /  | Pfizer, Falk                                   | Fresenius, Pfizer, Novartis, Roche | /       | /                                    | /                       | S3-LL Ernährungsmedizin         | /                      |
| Kirchner, Thomas    | Amgen, Merck-Serono, AstroZeneca               | Amgen, Merck-Serono, Roche, Epigenomics AG     | Roche, Deliniens                   | /       | Roche, Merck, Rhönklinikum, Novartis | /                       | DGP, BGP                        | /                      |
| Körber, Jürgen      | /  | /  | /                                  | /       | /                                    | /                       | DKG (ASORS), GRVS               | /                      |
| Kolligs, Frank      | HCC, Bayer                                     | Falk   | /                                  | /       | /                                    | /                       | DKG, DGVS                       | /                      |
| Kopp, Ina           | /  | /  | /                                  | /       | /                                    | /                       | AWMF, DNEbM, DGCH               | /                      |

| Name                    | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit  | Vortrags- und Schulungstätigkeiten  | Drittmittel für Forschungsvorhaben  | Patente  | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften | persönliche Interessen |
|-------------------------|---|---|---|----------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Kreis, Martin           | /   | Nycomed   | Steigerwald   | /        | /                            | /                       | DGCH, DGAV, CACP                | /                      |
| Landenberger, Margarete | /   | /   | /   | /        | /                            | /                       | DKG (KOK)                       | /                      |
| Lang, Hauke             | Nycomed   | Nycomed   | /   | /        | /                            | /                       | DKG, DGAV (CAO-V)               | /                      |
| Layer, Peter            | Abbott, Ardey, Axcn, Olympus, BerlinChemie, Boehringer Ingelheim, Falk, Fischer, Given Imaging, Norgine, Novartis, Shire, Nycomed, Lilly, Steigerwald | Abbott, Ardey, Axcn, BerlinChemie, Boehringer Ingelheim, Falk, Fischer, Given Imaging, Lilly, Norgine, Novartis, Nycomed, Olympus, Shire, Steigerwald | Abbott, Ardey, Axcn, BerlinChemie, Boehringer Ingelheim, Falk, Fischer, Given Imaging, Lilly, Norgine, Novartis, Nycomed, Olympus, Shire, Steigerwald | /        | /                            | /                       | DGVS, LL Reizdarm               | /                      |
| Link, Hartmut           | Amgen, Johnson & Johnson, Ratiopharm, Sandoz, Vifor   | Amgen, Ortho Biotech, Ratiopharm, Vifor   | Amgen, Lilly, Roche   | /        | /                            | /                       | DKG, DGHO, DGIM, EORTC, PEG     | /                      |
| Link, Karl-Heinrich     | /   | /   | /   | /        | /                            | /                       | DGAV (CAO-V)                    | /                      |
| Lippert, Hans           | /   | Nycomed (2009)  | /   | 1 Patent | /                            | /                       | DGAV                            | /                      |
| Ludt, Sabine            | /   | /   | /   | /        | /                            | /                       | DGEM, AQUA                      | /                      |

| Name              | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Vortrags- und Schulungstätigkeiten   | Drittmittel für Forschungsvorhaben   | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften | persönliche Interessen |
|-------------------|----------------------------------|--|--|---------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Lux, Philipp      | /                                | ECMT   | /  | /       | /                            | /                       | /                               | /                      |
| Maar, Christa     | /                                | /  | /  | /       | /                            | /                       | DGVS                            | /                      |
| Melle, Ulrike     | /                                | /  | /  | /       | /                            | /                       | DKG, AIO                        | /                      |
| Ockenga, Johann   | Abbott                           | Fresenius, Kabi, Braun<br>Melsungen,<br>Roche, Pfrimmer,<br>Nutricia, Baxter | /  | /       | /                            | /                       | DGVS, DGEM                      | /                      |
| Pereira, Philippe | /                                | Siemens, Celon-Olympus,<br>Celonova, Bayer                                   | Celon-Olympus,<br>Siemens, Bracco  | /       | /                            | /                       | DGIM, DRG                       | /                      |
| Porschen, Rainer  | /                                | Sanofi, Pfizer   | /  | /       | /                            | /                       | DGVS                            | /                      |
| Post, Stefan      | /                                | Johnson & Johnson, Roche,<br>Merck, Siemens,<br>Merck                        | Abraxis, Agennic,<br>Amgen, Apogenix,<br>Ariad, Arqule, Astra-Zeneca, Bayer,<br>Böhringer Ingelheim,<br>Celgene, Daiichi,<br>EISAI, Erbe, Ethicon / J&J, Falk Foundation,<br>GlaxoSmithKline,<br>GSK, Imclone,<br>ImClone, Infinity,<br>Lilly, Merck, MSD,<br>Novartis, Pfizer,<br>PharmaMar, Roche,<br>Transgene,<br>Ziopharm | /       | /                            | /                       | DGAV                            | /                      |

| Name                   | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit  | Vortrags- und Schulungstätigkeiten                       | Drittmittel für Forschungsvorhaben | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften   | persönliche Interessen |
|------------------------|---|--|------------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Pox, Christian         | Abbott, AQUA  | AstraZeneca, Falk, Hitachi, Roche,                       | /                                  | /       | /                            | /                       | DKG, DGVS, AIO                    | /                      |
| Propping, Peter        | DKH, Bundesärztekammer, Hallesche Lebensversicherung, Alte Leipziger Lebensversicherung   | /  | DKH                                | /       | /                            | /                       | DfH                               | /                      |
| Raab, Hans-Rudolph     | ACQUIN, AQUA, Fehling   | Merck-Serano   | /                                  | Fehling | /                            | Fehling (Guido Fehling) | DKG, DGAV, BDC                    | /                      |
| Rahner, Nils           | /   | /  | DKH                                | /       | /                            | /                       | DfH                               | /                      |
| Reinacher-Schick, Anke | Amgen, Pfizer, Sanofi, Roche  | Amgen, Pfizer, Sanofi, Roche                             | Sanofi, Roche                      | /       | /                            | /                       | DGVS, AIO                         | /                      |
| Riemann, Jürgen        | BMG, BKK24, DAK, Barmer, GEK, Given Imaging, Epigenomica, Bayer Vital, Eiai, Shire, BDI, DGVS, Schlichtungsstellen der Ärztekammern, div. Zeitschriften | Falk, Bayer Vital, Given Imaging, ABDA, Recordati Pharma | BMG (FAMKOL-Studie)                | /       | /                            | /                       | DGVS, DGIM, Stiftung Lebensblicke | /                      |
| Rödel, Claus           | /   | Roche  | /                                  | /       | /                            | /                       | DEGRO                             | /                      |
| Sauer, Rolf            | /   | /  | /                                  | /       | /                            | /                       | DEGRO                             | /                      |
| Sauerbruch, Tilman     | Falk  | /  | /                                  | /       | /                            | /                       | DGVS, DGIM                        | /                      |

| Name                 | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit       | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Drittmittel für Forschungsvorhaben | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften                                      | persönliche Interessen |
|----------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|--|------------------------|
| Scheidhauer, Klemens | Gutachtertätigkeit (Verlage, Gerichte) | Vorträge (<2000 EUR/Jahr)          | Drittmittel für Forschungsprojekte | /       | <10.000 EUR                  | /                       | DGN, Bayr., Europ., US-amerikan. Fachgesellschaft für Nuklearmedizin | /                      |
| Scheppach, Wolfgang  | /                                      | /                                  | /                                  | /       | /                            | /                       | DGVS   | /                      |

| Name               | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit         | Vortrags- und Schulungstätigkeiten  | Drittmittel für Forschungsvorhaben  | Patente              | Besitz von Geschäftsanteilen  | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften | persönliche Interessen |
|--------------------|--|---|---|----------------------|---|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Schmiegel, Wolff   | Apceth, Amgen, AstraZeneca, Merck, Roche | Abbott, Falk Foundation, GSB GmbH, Lilly Deutschland GmbH, MCI, MedCongress, Merck Serono, Pfizer, Roche, Siemens Healthcare,<br><br>Honorare für Publikationen von:<br>Deutschlandfunk (DLF),<br>Deutsches Ärzteblatt,<br>Elsevier Verlag,<br>Springer Verlag,<br>Westdeutscher Rundfunk (WDR),<br>Zweites Deutsches Fernsehen (ZDF) | Sponsoren von Studien an der Medizinischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum:<br>Abbot, Amgen, Astra Zeneca,<br>Bayer, Chugai Pharma, Clovis, Essex Pharma, GlaxoSmithKline, Ganymed, Merck, Novartis, Roche Pharma, Sanofi, Schwarz Pharma, AIO, Deutsche Krebshilfe (DKH), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), German Hodgkin Study Group (GSHG), Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) | 8 Patentanmeldungen* | Medmotive GmbH: Bisher keinerlei Geschäftsbetrieb<br><br>Bis 2010 Anteile am Westdeutsches Darm-Centrum GmbH<br><br>Mitgesellschafter der Firma HeparDiag Biotech GmbH, (Dez. 2012 gegründet)<br>Bisher keinerlei Geschäftsbetrieb, kein Bezug zu Darmkrebs | /                       | DGVS, DKG, AIO                  | /                      |
| Schulmann, Karsten | /  | /   | /   | /                    | /   | /                       | DKG, DGVS, AIO                  | /                      |
| Sieg, Andreas      | Capso Vision                             | /   | Capso Vision (Studie zur Dünndarm-Kapselendoskopie)   | /                    | /   | /                       | DGVS, bng                       | /                      |



| Name                 | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit       | Vortrags- und Schulungstätigkeiten                                     | Drittmittel für Forschungsvorhaben | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften | persönliche Interessen |
|----------------------|--|--|------------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Stemmler, Susanne    | /                                      | /  | /                                  | /       | /                            | /                       | DfH                             | /                      |
| Tannapfel, Andrea    | Berufsgenossenschaften, Sozialgerichte | Amgen, Pfizer, Merck, Astrazeneca, Med. Update, Roche, Falk, Recordati | /                                  | /       | /                            | /                       | DGP, DGAV, DGE-BV               | /                      |
| Theilmeier, Arno     | /                                      | /  | /                                  | /       | /                            | /                       | DGVS, bng                       | /                      |
| Vogl, Thomas J.      | carestream                             | /  | Siemens                            | /       | /                            | /                       | DRG                             | /                      |
| Wagener, Christoph   | /                                      | /  | /                                  | /       | /                            | /                       | DGKL                            | /                      |
| Walz, Martin K.      | Covidien                               | Covidien, Storz  | Covidien                           | /       | /                            | /                       | DGCH, DGAV                      | /                      |
| Weber, Klaus         | /                                      | /  | /                                  | /       | /                            | /                       | DGCH, BDC                       | /                      |
| Weitz, Jürgen        | Covidien, Astella                      | Ethicon, Covidien, Aesculap  | Ethicon                            | /       | /                            | /                       | DGAV                            | /                      |
| Witte, Christine     | /                                      | /  | /                                  | /       | /                            | /                       | DCCV                            | /                      |
| Wittekind, Christian | /                                      | /  | /                                  | /       | /                            | /                       | DGP, BDP                        | /                      |

## Legende:

\* Alle Patentanmeldungen wurden bisher nicht lizenziert, daher bisher kein Einkommen oder Wertschöpfung. Folgende Patentanmeldungen werden angezeigt:

| Name | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Drittmittel für Forschungsvorhaben | Patente | Besitz von Geschäftsanteilen | Persönliche Beziehungen | Mitglied von Fachgesellschaften | persönliche Interessen |
|------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
|------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|

1. Lösliches Cadherin 17 für die Diagnose und Risikostratifizierung von Darmtumor und Darmkrebs Internationale Patentanmeldung: PCT/DE2008/001220
2. Bupropion – Verwendung von Bupropion in Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C Patentanmeldung Deutschland: DE 10 2004 063 132.8-41
3. Biomarker für hepatische Fibrose Patentanmeldung Deutschland: DE 10 2006 048249.2., Internationale Patentanmeldung PCT/DE 2007001427
4. Statine/HMG-CoA Reduktase Hemmer zur Herstellung von Mitteln, die sich zur Primär- und Sekundärprävention sowie zur Behandlung von hyperplastischen oder dysplastischen Dickdarmpolypen eignen. Patentanmeldung Deutschland DE 10 2004 036 907.0-41
5. Biomarker für die Diagnose von Pankreaskrebs Internationale Patentanmeldung PCT/DE2007/002174
6. Immunoscreening of the Extracellular Proteome of Colorectal Cancer Cells Patentanmeldung USA US 61/176,353
7. Diagnoseverfahren und Verwendung von MicroRNA Patentanmeldung Deutschland 10 2010 046 866.5
8. Pantumormarker Patentanmeldung Deutschland 10 2011 108 254.2

## 14. Abbildungsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 1: Überblick über die systematische Recherche der Aktualisierung 2013.....      | 43  |
| Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Evidenz und Empfehlung [4].....                        | 49  |
| Abbildung 3: Ergebnisse der Recherchen zum Kapitel 3 .....                                | 62  |
| Abbildung 4: Rechercheergebnisse zum Kapitel 7 Präoperative Diagnostik und Chirurgie..... | 113 |
| Abbildung 5: Rechercheergebnisse zum Kapitel 10 .....                                     | 295 |

## 15. Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....   | 12 |
| Tabelle 2: Mitglieder der Arbeitsgruppen .....   | 17 |
| Tabelle 3: Themenübersicht und Überarbeitungshistorie.....   | 19 |
| Tabelle 4: Erläuterung der Bearbeitungsarten für die Schlüsselfragen .....   | 20 |
| Tabelle 5: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 4 (Früherkennung/ Vorsorge der asymptomatischen Bevölkerung) für die Aktualisierung (Version 2).....                     | 21 |
| Tabelle 6: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 8 (Adjuvante und neoadjuvante Therapie) für die Aktualisierung (Version 2) .....   | 23 |
| Tabelle 7: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 9 (Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation) für die Aktualisierung (Version 2)..... | 25 |
| Tabelle 8: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 3 (Prävention asymptomatische Bevölkerung) in 2011 .....   | 27 |
| Tabelle 9: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 4 (Vorsorge/ Früherkennung asymptomatische Bevölkerung) in 2011 .....  | 29 |
| Tabelle 10: Schlüsselfragen und geplante Bearbeitung von Kapitel 5 (Risikogruppen) in 2011 .....   | 30 |
| Tabelle 11: eingeschlossene Leitlinien der Recherche 2014, den Themenkomplexen zugeordnet .....  | 35 |
| Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien für Leitlinien.....   | 37 |
| Tabelle 13: Eingeschlossene Leitlinien der Recherche 2010, den Themenkomplexen zugeordnet .....  | 38 |
| Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien der Suchebenen 2 und 3 .....  | 42 |
| Tabelle 15: Informationen zur 1. Konsensuskonferenz 2016.....  | 45 |
| Tabelle 16: Informationen zur 2. Konsensuskonferenz 2016.....  | 46 |
| Tabelle 17: Informationen zur 1. Konsensuskonferenz 2011/2012 .....  | 47 |
| Tabelle 18: Informationen zur 2. Konsensuskonferenz 2011/2012 .....  | 48 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 19: Schema der Empfehlungsgraduierung .....  | 49  |
| Tabelle 20: Klassifizierung der Konsensstärke [4] .....  | 50  |
| Tabelle 21: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen QI ..... | 56  |
| Tabelle 22: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009) .....                     | 358 |
| Tabelle 23: Interessenkonflikterklärungen der Leitliniengruppe 2017 .....                      | 362 |
| Tabelle 24: Interessenkonflikterklärungen der Leitliniengruppe 2011/2012.....                  | 370 |

## 16. Literaturverzeichnis

1. Schmiegel, W., et al., *S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom*. Z Gastroenterol, 2017. 55(12): p. 1344-1498.
2. Vasen, H.F., et al., *Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer)*. J Med Genet, 2007. 44(6): p. 353-62.
3. Vasen, H.F., et al., *Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)*. Gut, 2008. 57(5): p. 704-13.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), D.K.D., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0. 2017*. 2017, Berlin.
6. Grothey, A., et al., *Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer*. N Engl J Med, 2018. 378(13): p. 1177-1188.
7. Sobrero, A., 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(5): p. 1099-1107.
8. Quenet, F., et al., *A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7*. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(18\_suppl): p. LBA3503-LBA3503.
9. Alexander, D.D., et al., *Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer*. Am J Clin Nutr, 2009. 89(5): p. 1402-9.
10. Howe, G.R., et al., *The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies*. Cancer Causes Control, 1997. 8(2): p. 215-28.
11. Liu, L., et al., *Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies*. Eur J Nutr, 2011. 50(3): p. 173-84.
12. Hogervorst, J.G., et al., *Dietary acrylamide intake is not associated with gastrointestinal cancer risk*. J Nutr, 2008. 138(11): p. 2229-36.
13. Larsson, S.C., et al., *Dietary acrylamide intake and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of men*. Eur J Cancer, 2009. 45(4): p. 513-6.
14. Mucci, L.A., H.O. Adami, and A. Wolk, *Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women*. Int J Cancer, 2006. 118(1): p. 169-73.
15. Lin, J., et al., *Total magnesium intake and colorectal cancer incidence in women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. 15(10): p. 2006-9.
16. Jacobs, E.T., et al., *Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis*. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(22): p. 1669-75.
17. Duffield-Lillico, A.J., et al., *Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. 11(7): p. 630-9.
18. Fernandez-Banares, F., et al., *Serum selenium and risk of large size colorectal adenomas in a geographical area with a low selenium status*. Am J Gastroenterol, 2002. 97(8): p. 2103-8.
19. Lippman, S.M., et al., *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. JAMA, 2009. 301(1): p. 39-51.
20. Peters, U., 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(2): p. 315-20.
21. Reid, M.E., et al., *Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of the nutritional prevention of cancer trial*. Int J Cancer, 2006. 118(7): p. 1777-81.
22. Wallace, K., et al., *Prediagnostic serum selenium concentration and the risk of recurrent colorectal adenoma: a nested case-control study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. 12(5): p. 464-7.
23. Carroll, C., et al., *Meta-analysis: folic acid in the chemoprevention of colorectal adenomas and colorectal cancer*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. 31(7): p. 708-18.
24. Ibrahim, E.M. and J.M. Zekri, *Folic acid supplementation for the prevention of recurrence of colorectal adenomas: metaanalysis of interventional trials*. Med Oncol, 2010. 27(3): p. 915-8.
25. Kim, D.H., et al., *Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer*. Cancer Causes Control, 2010. 21(11): p. 1919-30.

26. Arber, N., et al., *Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 885-95.
27. Baron, J.A., et al., *A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas*. Gastroenterology, 2006. **131**(6): p. 1674-82.
28. Bertagnolli, M.M., et al., *Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 873-84.
29. Choi, J.Y., et al., *Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma*. J Korean Med Sci, 2015. **30**(4): p. 398-406.
30. Wada, H., et al., *Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer*. J Gastroenterol, 2015. **50**(7): p. 727-34.
31. Brunner, W., et al., *Predictors for regional lymph node metastasis in T1 rectal cancer: a population-based SEER analysis*. Surg Endosc, 2016.
32. Nalecz-Janik, J., et al., *Outcomes of colonoscopic polypectomy for malignant adenomas: a prospective 30year cohort study from a single center (STROBE 1a)*. Pol Arch Med Wewn, 2015. **125**(4): p. 272-81.
33. Nam, M.J., et al., *Long-term outcomes of locally or radically resected T1 colorectal cancer*. Colorectal Dis, 2015.
34. Kim, J.B., et al., *Long-Term Outcomes of Endoscopic Versus Surgical Resection of Superficial Submucosal Colorectal Cancer*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(9): p. 2785-92.
35. Yoshii, S., et al., *Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(2): p. 292-302.e3.
36. Ikematsu, H., et al., *Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers*. Gastroenterology, 2013. **144**(3): p. 551-9; quiz e14.
37. Kogler, P., et al., *Is limited surgery justified in the treatment of T1 colorectal cancer?* Surg Endosc, 2013. **27**(3): p. 817-25.
38. Yoda, Y., et al., *A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer*. Endoscopy, 2013. **45**(9): p. 718-24.
39. Iida, S., et al., *Risk factors for postoperative recurrence in patients with pathologically T1 colorectal cancer*. World J Surg, 2012. **36**(2): p. 424-30.
40. Chang, H.C., et al., *Risk factors for lymph node metastasis in pT1 and pT2 rectal cancer: a single-institute experience in 943 patients and literature review*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(8): p. 2477-84.
41. Suh, J.H., et al., *Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer*. Endoscopy, 2012. **44**(6): p. 590-5.
42. Nakadoi, K., et al., *Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection*. J Gastroenterol Hepatol, 2012. **27**(6): p. 1057-62.
43. Meining, A., et al., *Risk factors for unfavorable outcomes after endoscopic removal of submucosal invasive colorectal tumors*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(7): p. 590-4.
44. Matsuda, T., et al., *Risk of lymph node metastasis in patients with pedunculated type early invasive colorectal cancer: a retrospective multicenter study*. Cancer Sci, 2011. **102**(9): p. 1693-7.
45. Erichsen, R., et al., *Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps*. Gastroenterology, 2016. **150**(4): p. 895-902 e5.
46. Pereyra, L., et al., *Risk of Metachronous Advanced Neoplastic Lesions in Patients with Sporadic Sessile Serrated Adenomas Undergoing Colonoscopic Surveillance*. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(6): p. 871-8.
47. Melson, J., et al., *Presence of small sessile serrated polyps increases rate of advanced neoplasia upon surveillance compared with isolated low-risk tubular adenomas*. Gastrointest Endosc, 2016.
48. Macaron, C., et al., *Risk of Metachronous Polyps in Individuals With Serrated Polyps*. Dis Colon Rectum, 2015. **58**(8): p. 762-8.
49. Salaria, S.N., et al., *Sessile serrated adenomas: high-risk lesions?* Hum Pathol, 2012. **43**(11): p. 1808-14.
50. Lu, F.I., et al., *Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(7): p. 927-34.
51. Lazarus, R., et al., *The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma*. Am J Clin Pathol, 2005. **123**(3): p. 349-59.
52. Laish, I., et al., *Yield of second surveillance colonoscopy to predict adenomas with high-risk characteristics*. Dig Liver Dis, 2015. **47**(9): p. 805-10.
53. Park, H.W., et al., *Probability of high-risk colorectal neoplasm recurrence based on the results of two previous colonoscopies*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(1): p. 226-33.

54. Suh, K.H., et al., *Risk of adenomas with high-risk characteristics based on two previous colonoscopy*. J Gastroenterol Hepatol, 2014. **29**(12): p. 1985-90.
55. Chung, S.H., et al., *Factors predictive of high-risk adenomas at the third colonoscopy after initial adenoma removal*. J Korean Med Sci, 2013. **28**(9): p. 1345-50.
56. Morelli, M.S., et al., *Yield of the second surveillance colonoscopy based on the results of the index and first surveillance colonoscopies*. Endoscopy, 2013. **45**(10): p. 821-6.
57. Laiyemo, A.O., et al., *Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(5): p. 562-7; quiz 497.
58. Pinsky, P.F., et al., *The yield of surveillance colonoscopy by adenoma history and time to examination*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(1): p. 86-92.
59. Robertson, D., *Estimated Risk of Advanced and Multiple Adenomas Based On the Results of Two Prior Colonoscopies*. Ann Intern Med, 2009. **July**.
60. Huynh, P.T., et al., *ACR Appropriateness Criteria(R) stage I breast carcinoma*. J Am Coll Radiol, 2012. **9**(7): p. 463-7.
61. Siddiqui, M.R., et al., *A meta-analysis comparing side to end with colonic J-pouch formation after anterior resection for rectal cancer*. Tech Coloproctol, 2010. **14**(2): p. 113-23.
62. Koh, P.K., et al., *A systematic review of the function and complications of colonic pouches*. Int J Colorectal Dis, 2007. **22**(5): p. 543-8.
63. Brown, C.J., D.S. Fenech, and R.S. McLeod, *Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006040.
64. Ulrich, A.B., et al., *Early results from a randomized clinical trial of colon J pouch versus transverse coloplasty pouch after low anterior resection for rectal cancer*. Br J Surg, 2008. **95**(10): p. 1257-63.
65. Fazio, V.W., et al., *A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers*. Ann Surg, 2007. **246**(3): p. 481-8; discussion 488-90.
66. Liang, J.T., et al., *Comparison of functional and surgical outcomes of laparoscopic-assisted colonic J-pouch versus straight reconstruction after total mesorectal excision for lower rectal cancer*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(7): p. 1972-9.
67. West, N.P., et al., *Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer*. Br J Surg, 2010. **97**(4): p. 588-99.
68. Nisar, P.J. and H.J. Scott, *Myocutaneous flap reconstruction of the pelvis after abdominoperineal excision*. Colorectal Dis, 2009. **11**(8): p. 806-16.
69. Wille-Jorgensen, P., B. Pilsgaard, and P. Moller, *Reconstruction of the pelvic floor with a biological mesh after abdominoperineal excision for rectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 2009. **24**(3): p. 323-5.
70. Nagtegaal, I.D., et al., *Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection*. J Clin Oncol, 2005. **23**(36): p. 9257-64.
71. Tekkis, P.P., et al., *Comparison of circumferential margin involvement between restorative and nonrestorative resections for rectal cancer*. Colorectal Dis, 2005. **7**(4): p. 369-74.
72. Enker, W.E., et al., *Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer*. World J Surg, 1997. **21**(7): p. 715-20.
73. Haapamaki, M.M., et al., *Physical performance and quality of life after extended abdominoperineal excision of rectum and reconstruction of the pelvic floor with gluteus maximus flap*. Dis Colon Rectum, 2011. **54**(1): p. 101-6.
74. Boccola, M.A., et al., *Inferior gluteal artery myocutaneous island transposition flap reconstruction of irradiated perineal defects*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. **63**(7): p. 1169-75.
75. Chan, S., et al., *Use of myocutaneous flaps for perineal closure following abdominoperineal excision of the rectum for adenocarcinoma*. Colorectal Dis, 2010. **12**(6): p. 555-60.
76. Persichetti, P., et al., *Pelvic and perineal reconstruction following abdominoperineal resection: the role of gracilis flap*. Ann Plast Surg, 2007. **59**(2): p. 168-72.
77. Chessin, D.B., et al., *Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(2): p. 104-10.
78. Miles, W.K., et al., *Reconstruction of large sacral defects following total sacrectomy*. Plast Reconstr Surg, 2000. **105**(7): p. 2387-94.
79. Butler, C.E., A.O. Gundeslioglu, and M.A. Rodriguez-Bigas, *Outcomes of immediate vertical rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects*. J Am Coll Surg, 2008. **206**(4): p. 694-703.
80. Pomerri, F., et al., *Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. Surgery, 2011. **149**(1): p. 56-64.



81. Kim, J.S., et al., *Oncologic outcomes after radical surgery following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced lower rectal cancer: abdominoperineal resection versus sphincter-preserving procedure*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(5): p. 1266-73.
82. Larsen, S.G., et al., *Extended total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer (T4a) and the clinical role of MRI-evaluated neo-adjuvant downstaging*. *Colorectal Dis*, 2009. **11**(7): p. 759-67.
83. Suppiah, A., et al., *Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2009. **11**(3): p. 249-53.
84. Maretto, I., et al., *The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(2): p. 455-61.
85. Benzoni, E., et al., *The predictive value of clinical evaluation of response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer*. *Tumori*, 2005. **91**(5): p. 401-5.
86. Chen, C.C., et al., *How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy?* *Dis Colon Rectum*, 2005. **48**(4): p. 722-8.
87. Bai, H.L., et al., *Five-year long-term outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer*. *World J Gastroenterol*, 2010. **16**(39): p. 4992-7.
88. Breukink, S., J. Pierie, and T. Wiggers, *Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD005200.
89. Jackson, T.D., et al., *Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes*. *J Am Coll Surg*, 2007. **204**(3): p. 439-46.
90. Kuhry, E., et al., *Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD003432.
91. Liang, Y., et al., *Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence*. *Eur J Surg Oncol*, 2008. **34**(11): p. 1217-24.
92. Moloo, H., et al., *Hand assisted laparoscopic surgery versus conventional laparoscopy for colorectal surgery*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. CD006585.
93. Reza, M.M., et al., *Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer*. *Br J Surg*, 2006. **93**(8): p. 921-8.
94. Schwenk, W., et al., *Short term benefits for laparoscopic colorectal resection*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003145.
95. Braga, M., et al., *Randomized clinical trial of laparoscopic versus open left colonic resection*. *Br J Surg*, 2010. **97**(8): p. 1180-6.
96. Buunen, M., et al., *Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(1): p. 44-52.
97. Fleshman, J., et al., *Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial*. *Ann Surg*, 2007. **246**(4): p. 655-62; discussion 662-4.
98. Jayne, D.G., et al., *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**(11): p. 1638-45.
99. Kang, S.B., et al., *Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(7): p. 637-45.
100. Lacy, A.M., et al., *The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer*. *Ann Surg*, 2008. **248**(1): p. 1-7.
101. Liang, J.T., et al., *Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(1): p. 109-17.
102. Liu, F.L., et al., *Hand-assisted laparoscopic surgery versus the open approach in curative resection of rectal cancer*. *J Int Med Res*, 2010. **38**(3): p. 916-22.
103. Lujan, J., et al., *Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer*. *Br J Surg*, 2009. **96**(9): p. 982-9.
104. Neudecker, J., et al., *Short-term outcomes from a prospective randomized trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer*. *Br J Surg*, 2009. **96**(12): p. 1458-67.
105. Ng, S.S., et al., *Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(9): p. 2418-25.
106. Ng, S.S., et al., *Long-term morbidity and oncologic outcomes of laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer: ten-year results of a prospective, randomized trial*. *Dis Colon Rectum*, 2009. **52**(4): p. 558-66.
107. Pechlivanides, G., et al., *Lymph node clearance after total mesorectal excision for rectal cancer: laparoscopic versus open approach*. *Dig Dis*, 2007. **25**(1): p. 94-9.



108. Tan, E.K. and L.L. Ooi, *Colorectal cancer liver metastases - understanding the differences in the management of synchronous and metachronous disease*. Ann Acad Med Singapore, 2010. **39**(9): p. 719-15.
109. Taniai, N., et al., *Outcome of surgical treatment of synchronous liver metastases from colorectal cancer*. J Nippon Med Sch, 2006. **73**(2): p. 82-8.
110. Kaibori, M., et al., *Timing of resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(11): p. 3262-70.
111. Yoshidome, H., et al., *Interval period tumor progression: does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases?* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(8): p. 1391-8.
112. Kavlakoglu, B., et al., *Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer: experience of a single institution*. Arch Iran Med, 2011. **14**(2): p. 120-5.
113. Robertson, D.J., et al., *Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience*. Cancer, 2009. **115**(4): p. 752-9.
114. Mentha, G., et al., *'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases*. Dig Surg, 2008. **25**(6): p. 430-5.
115. Stillwell, A.P., P.G. Buettner, and Y.H. Ho, *Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone*. World J Surg, 2010. **34**(4): p. 797-807.
116. Clements, D., et al., *Management of the asymptomatic primary in the palliative treatment of metastatic colorectal cancer*. Colorectal Dis, 2009. **11**(8): p. 845-8.
117. Poultsides, G.A., 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**(20): p. 3379-84.
118. Sarela, A.I., et al., *Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer*. Br J Surg, 2001. **88**(10): p. 1352-6.
119. Seo, G.J., et al., *Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer*. J Surg Oncol, 2010. **102**(1): p. 94-9.
120. Yan, T.D., J. Sim, and D.L. Morris, *Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(6): p. 1807-17.
121. Cao, C., et al., *A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(8): p. 2152-65.
122. Yan, T.D., et al., *Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 4011-9.
123. Elias, D., et al., *A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix*. Ann Surg, 2010. **251**(5): p. 896-901.
124. Elias, D., et al., *Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials*. Ann Surg Oncol, 2004. **11**(5): p. 518-21.
125. Elias, D., et al., *Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 681-5.
126. Elias, D., et al., *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 63-8.
127. Franko, J., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis*. Cancer, 2010. **116**(16): p. 3756-62.
128. Glehen, O., et al., *Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients*. Cancer, 2010. **116**(24): p. 5608-18.
129. Glehen, O., et al., *Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3284-92.
130. Mahteme, H., et al., *Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study*. Br J Cancer, 2004. **90**(2): p. 403-7.
131. Shen, P., J.H.t. Stewart, and E.A. Levine, *The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for metastatic colorectal cancer with peritoneal surface disease*. Curr Probl Cancer, 2009. **33**(3): p. 154-67.

132. Verwaal, V.J., 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(20): p. 3737-43.
133. Verwaal, V.J., et al., *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(9): p. 2426-32.
134. Verwaal, V.J., et al., *Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Br J Surg, 2004. 91(6): p. 739-46.
135. Verwaal, V.J., et al., *Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy*. J Surg Oncol, 2004. 85(2): p. 61-7.
136. Bipat, S., et al., *Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis*. Radiology, 2004. 232(3): p. 773-83.
137. Lahaye, M.J., et al., *Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis*. Semin Ultrasound CT MR, 2005. 26(4): p. 259-68.
138. Puli, S.R., et al., *Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review*. Ann Surg Oncol, 2009. 16(5): p. 1255-65.
139. Puli, S.R., et al., *How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review*. Ann Surg Oncol, 2009. 16(2): p. 254-65.
140. Purkayastha, S., et al., *Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison*. Colorectal Dis, 2007. 9(2): p. 100-11.
141. Ahmetoglu, A., et al., *MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor*. Abdom Imaging, 2011. 36(1): p. 31-7.
142. Arii, K., et al., *Preoperative evaluation of pelvic lateral lymph node of patients with lower rectal cancer: comparison study of MR imaging and CT in 53 patients*. Langenbecks Arch Surg, 2006. 391(5): p. 449-54.
143. Beer-Gabel, M., et al., *A new rectal ultrasonographic method for the staging of rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2009. 52(8): p. 1475-80.
144. Bianchi, P.P., et al., *Endoscopic ultrasonography and magnetic resonance in preoperative staging of rectal cancer: comparison with histologic findings*. J Gastrointest Surg, 2005. 9(9): p. 1222-7; discussion 1227-8.
145. Chun, H.K., et al., *Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T high-field MRI and endorectal sonography*. AJR Am J Roentgenol, 2006. 187(6): p. 1557-62.
146. Doornebosch, P.G., et al., *The role of endorectal ultrasound in therapeutic decision-making for local vs. transabdominal resection of rectal tumors*. Dis Colon Rectum, 2008. 51(1): p. 38-42.
147. Halefoglu, A.M., et al., *Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer*. World J Gastroenterol, 2008. 14(22): p. 3504-10.
148. Ju, H., et al., *Comparison between endoluminal ultrasonography and spiral computerized tomography for the preoperative local staging of rectal carcinoma*. Biosci Trends, 2009. 3(2): p. 73-6.
149. Jurgensen, C., et al., *Staging of rectal cancer by EUS: depth of infiltration in T3 cancers is important*. Gastrointest Endosc, 2011. 73(2): p. 325-8.
150. Kim, C.K., et al., *Comparison between 3-T magnetic resonance imaging and multi-detector row computed tomography for the preoperative evaluation of rectal cancer*. J Comput Assist Tomogr, 2007. 31(6): p. 853-9.
151. Kim, C.K., et al., *Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging*. Eur Radiol, 2006. 16(5): p. 972-80.
152. Kim, Y.W., 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(6): p. 648-54.
153. Kim, Y.W., 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(9): p. 1952-60.
154. Kneist, W., et al., *[Selection of patients with rectal tumors for local excision based on preoperative diagnosis. Results of a consecutive evaluation study of 552 patients]*. Chirurg, 2004. 75(2): p. 168-75.
155. Landmann, R.G., et al., *Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision*. Dis Colon Rectum, 2007. 50(10): p. 1520-5.
156. Liersch, T., et al., *[Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma (> or =T3 or N+). What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging (after*

- neoadjuvant radiochemotherapy) in contrast to computed tomography?]. *Chirurg*, 2003. **74**(3): p. 224-34.
157. Lin, S., et al., *Application of endoscopic sonography in preoperative staging of rectal cancer: six-year experience*. *J Ultrasound Med*, 2011. **30**(8): p. 1051-7.
  158. Marusch, F., et al., *Endorectal ultrasound in rectal carcinoma--do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care?* *Endoscopy*, 2011. **43**(5): p. 425-31.
  159. Matsuoka, H., et al., *MRI diagnosis of mesorectal lymph node metastasis in patients with rectal carcinoma. what is the optimal criterion?* *Anticancer Res*, 2004. **24**(6): p. 4097-101.
  160. Rafaelsen, S.R., et al., *Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience*. *Scand J Gastroenterol*, 2008. **43**(4): p. 440-6.
  161. Santoro, G.A., et al., *The value of high-resolution three-dimensional endorectal ultrasonography in the management of submucosal invasive rectal tumors*. *Dis Colon Rectum*, 2009. **52**(11): p. 1837-43.
  162. Siriwardana, P.N., et al., *Colonoscopic ultrasound is associated with a learning phenomenon despite previous rigid probe experience*. *Indian J Gastroenterol*, 2009. **28**(3): p. 96-8.
  163. Arbea, L., et al., *Patterns of response after preoperative intensity-modulated radiation therapy and capecitabine/oxaliplatin in rectal cancer: is there still a place for ecoendoscopic ultrasound?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(2): p. 439-44.
  164. Cho, Y.B., et al., *Accuracy of MRI and 18F-FDG PET/CT for restaging after preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer*. *World J Surg*, 2009. **33**(12): p. 2688-94.
  165. Dresen, R.C., et al., *Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall?* *Radiology*, 2009. **252**(1): p. 71-80.
  166. Engelen, S.M., et al., *MRI after chemoradiotherapy of rectal cancer: a useful tool to select patients for local excision*. *Dis Colon Rectum*, 2010. **53**(7): p. 979-86.
  167. Gavioli, M., et al., *Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer: comparison between sonographic and histopathologic changes*. *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(8): p. 1075-83.
  168. Hoffmann, K.T., et al., *Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia*. *Strahlenther Onkol*, 2002. **178**(7): p. 386-92.
  169. Houvenaeghel, G., et al., *Staging of rectal cancer: a prospective study of digital examination and endosonography before and after preoperative radiotherapy*. *Acta Chir Belg*, 1993. **93**(4): p. 164-8.
  170. Huh, J.W., et al., *Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation*. *J Am Coll Surg*, 2008. **207**(1): p. 7-12.
  171. Kim, S.H., et al., *Accuracy of MRI for predicting the circumferential resection margin, mesorectal fascia invasion, and tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer*. *J Magn Reson Imaging*, 2009. **29**(5): p. 1093-101.
  172. Kulkarni, T., et al., *Magnetic resonance imaging in rectal cancer downstaged using neoadjuvant chemoradiation: accuracy of prediction of tumour stage and circumferential resection margin status*. *Colorectal Dis*, 2008. **10**(5): p. 479-89.
  173. Kuntz, C., et al., *[Endosonographic diagnosis in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal carcinoma]*. *Chirurg*, 1997. **68**(1): p. 57-62.
  174. Kuo, L.J., et al., *Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy*. *Dis Colon Rectum*, 2005. **48**(1): p. 23-8.
  175. Mezzi, G., et al., *Endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging for re-staging rectal cancer after radiotherapy*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(44): p. 5563-7.
  176. Pastor, C., et al., *Accuracy of endoscopic ultrasound to assess tumor response after neoadjuvant treatment in rectal cancer: can we trust the findings?* *Dis Colon Rectum*, 2011. **54**(9): p. 1141-6.
  177. Radovanovic, Z., et al., *Accuracy of endorectal ultrasonography in staging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation*. *Surg Endosc*, 2008. **22**(11): p. 2412-5.
  178. Rau, B., et al., *Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer*. *Surg Endosc*, 1999. **13**(10): p. 980-4.
  179. Schroder, R.J., et al., *[Magnetic resonance tomography and endosonography in the preoperative staging of advanced rectal carcinomas after hyperthermoradiochemotherapy]*. *Rofo*, 1997. **166**(3): p. 199-205.
  180. Torkzad, M.R., et al., *MRI after preoperative radiotherapy for rectal cancer; correlation with histopathology and the role of volumetry*. *Eur Radiol*, 2007. **17**(6): p. 1566-73.

181. Vanagunas, A., D.E. Lin, and S.J. Stryker, *Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy*. *Am J Gastroenterol*, 2004. **99**(1): p. 109-12.
182. Abdel-Nabi, H., et al., *Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings*. *Radiology*, 1998. **206**(3): p. 755-60.
183. Akiyoshi, T., et al., *Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2009. **11**(5): p. 464-9.
184. Bassi, M.C., 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**(5): p. 1423-6.
185. Davey, K., et al., *The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 2008. **51**(7): p. 997-1003.
186. Furukawa, H., 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**(7): p. 1007-11.
187. Gearhart, S.L., et al., *Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2006. **13**(3): p. 397-404.
188. Kam, M.H., et al., *Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer*. *Br J Surg*, 2010. **97**(2): p. 266-8.
189. Kantorova, I., et al., *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**(11): p. 1784-8.
190. Kinner, S., et al., *Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging*. *Abdom Imaging*, 2007. **32**(5): p. 606-12.
191. Llamas-Elvira, J.M., et al., *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. **34**(6): p. 859-67.
192. Mukai, M., et al., *Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer*. *Oncol Rep*, 2000. **7**(1): p. 85-7.
193. Nagata, K., et al., *PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 2008. **51**(6): p. 882-90.
194. Nahas, C.S., et al., *Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(3): p. 704-11.
195. Ono, K., 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**(2): p. 336-40.
196. Park, I.J., et al., *Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2006. **32**(9): p. 941-7.
197. Paskeviciute, B., et al., *Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer*. *Strahlenther Onkol*, 2009. **185**(4): p. 260-5.
198. Tateishi, U., et al., *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**(10): p. 1627-34.
199. Tsunoda, Y., et al., *Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT*. *Jpn J Clin Oncol*, 2008. **38**(5): p. 347-53.
200. Veit, P., et al., *Whole body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) tumour staging with integrated PET/CT colonography: technical feasibility and first experiences in patients with colorectal cancer*. *Gut*, 2006. **55**(1): p. 68-73.
201. Veit-Haibach, P., et al., *Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography*. *JAMA*, 2006. **296**(21): p. 2590-600.
202. Niekel, M.C., S. Bipat, and J. Stoker, *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**(3): p. 674-84.
203. IQWiG, *Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom - Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)*. 2011.
204. Patel, S., et al., *Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review*. *Ann Surg*, 2011. **253**(4): p. 666-71.



205. Glazer, E.S., et al., *Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases*. Arch Surg, 2010. **145**(4): p. 340-5; discussion 345.
206. Lubezky, N., 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**(4): p. 472-8.
207. Spatz, J., et al., *Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastasis--a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound*. Int J Colorectal Dis, 2011. **26**(2): p. 165-71.
208. Ruers, T.J., 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**(7): p. 1036-41.
209. Adie, S., et al., *Resection of liver metastases from colorectal cancer: does preoperative chemotherapy affect the accuracy of PET in preoperative planning?* ANZ J Surg, 2009. **79**(5): p. 358-61.
210. Haller, D.G., 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**(4): p. 715-24.
211. Schmoll, H.J., 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**(32): p. 3733-40.
212. McCleary, N.J., 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**(20): p. 2600-6.
213. Sanoff, H.K., et al., *Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(3): p. 211-27.
214. Sanoff, H.K., 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**(21): p. 2624-34.
215. Tournigand, C., 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**(27): p. 3353-60.
216. Yothers, G., et al., *Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses*. J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3768-74.
217. Twelves, C., et al., *Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy*. Ann Oncol, 2012. **23**(5): p. 1190-7.
218. Des Guetz, G., et al., *Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis*. Eur J Cancer, 2009. **45**(10): p. 1890-6.
219. Papat, S., R. Hubner, and R.S. Houlston, *Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis*. J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 609-18.
220. Thomas, M.L., et al., *Clinicopathological predictors of benefit from adjuvant chemotherapy for stage C colorectal cancer: Microsatellite unstable cases benefit*. Asia Pac J Clin Oncol, 2015. **11**(4): p. 343-51.
221. Kim, J.E., 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**: p. 630-7.
222. Ohrling, K., et al., *A combined analysis of mismatch repair status and thymidylate synthase expression in stage II and III colon cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2013. **12**(2): p. 128-35.
223. Sinicrope, F.A., 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): p. 863-75.
224. Sargent, D.J., 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): p. 3219-26.
225. Lanza, G., et al., *Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients*. J Clin Oncol, 2006. **24**(15): p. 2359-67.
226. Jover, R., et al., *Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer*. Gut, 2006. **55**(6): p. 848-55.
227. de Vos tot Nederveen Cappel, W.H., et al., *Survival after adjuvant 5-FU treatment for stage III colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Int J Cancer, 2004. **109**(3): p. 468-71.

228. Ribic, C.M., et al., *Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(3): p. 247-57.
229. Elsaleh, H. and B. Iacopetta, *Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma*. Clin Colorectal Cancer, 2001. **1**(2): p. 104-9.
230. Lembersky, B.C., et al., *Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06*. J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 2059-64.
231. Garcia-Aguilar, J., et al., *Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(8): p. 957-66.
232. Fernandez-Martos, C., et al., *Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial*. Ann Oncol, 2015. **26**(8): p. 1722-8.
233. Fernandez-Martos, C., et al., *Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 859-65.
234. Wang, X.J., et al., *Effect of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery on Oncological Outcome for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Gastroenterol Res Pract, 2016. **2016**: p. 6756859.
235. Petrelli, F., et al., *Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies*. Ann Surg, 2016. **263**(3): p. 458-64.
236. Bujko, K., M. Partycki, and L. Pietrzak, *Neoadjuvant radiotherapy (5 x 5 Gy): immediate versus delayed surgery*. Recent Results Cancer Res, 2014. **203**: p. 171-87.
237. Foster, J.D., et al., *Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature*. Dis Colon Rectum, 2013. **56**(7): p. 921-30.
238. Pettersson, D., et al., *Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer*. Br J Surg, 2015. **102**(8): p. 972-8; discussion 978.
239. Pach, R., et al., *Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer--treatment results at 5-year follow-up*. Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**(5): p. 801-7.
240. An, X., et al., *Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis*. Eur J Cancer, 2013. **49**(4): p. 843-51.
241. Rodel, C., 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): p. 979-89.
242. Allegra, C.J., 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).
243. Gerard, J.P., et al., *Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4558-65.
244. Hofheinz, R.D., 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): p. 579-88.
245. Aschele, C., 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): p. 2773-80.
246. Ychou, M., 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**(4): p. 674-80.
247. Taieb, J., 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**(8): p. 862-73.
248. Huang, J., et al., *Comparison of FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer; NCCTG (Alliance) intergroup trial N0147*. Clin Colorectal Cancer, 2014. **13**(2): p. 100-9.

249. de Gramont, A., et al., *Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(12): p. 1225-33.
250. Alberts, S.R., 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**(13): p. 1383-93.
251. Papadimitriou, C.A., et al., *A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study*. *BMC Med*, 2011. **9**: p. 10.
252. Allegra, C.J., 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**(3): p. 359-64.
253. Van Cutsem, E., 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**(19): p. 3117-25.
254. Saltz, L.B., et al., *Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(23): p. 3456-61.
255. Biagi, J.J., et al., *Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2011. **305**(22): p. 2335-42.
256. Des Guetz, G., et al., *Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis*. *Eur J Cancer*, 2010. **46**(6): p. 1049-55.
257. Bos, A.C., et al., *Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer*. *Eur J Cancer*, 2015. **51**(17): p. 2553-61.
258. Klein, M., et al., *Improved survival with early adjuvant chemotherapy after colonic resection for stage III colonic cancer: A nationwide study*. *J Surg Oncol*, 2015. **112**(5): p. 538-43.
259. Bayraktar, U.D., et al., *Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma?* *Cancer*, 2011. **117**(11): p. 2364-70.
260. Lima, I.S., et al., *Association between receipt and timing of adjuvant chemotherapy and survival for patients with stage III colon cancer in Alberta, Canada*. *Cancer*, 2011. **117**(16): p. 3833-40.
261. Peixoto, R.D., et al., *Effect of delay in adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy for stage III colon cancer*. *Clin Colorectal Cancer*, 2015. **14**(1): p. 25-30.
262. Nigri, G., *Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: What is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies*. *The Surgeon*, 2014. **13/2015**: p. 83 - 90.
263. 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**: p. 1849 - 1856.
264. Zhu, G.-Q., *Systematic Review with network Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**.
265. Mitry, E., *Adjuvant Chemotherapy after potentially curative Resection of metastases from colorectal cancer: A pooled analysis of two randomized trials*. *Journal of clinical oncology*, 2008. **26**(30).
266. Kobayashi, H., *Impact of adjuvant chemotherapy in patients with curatively resected stage IV colorectal cancer*. *medicine*, 2015. **94**.
267. Nakai, T., *The clinical risk score predicts the effectiveness of adjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasis*. *World J Surg*, 2015. **39**: p. 1527 - 1536.
268. Rahbari, N., *Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy*. *BMC Cancer*, 2014. **14**(174).
269. Hirokawa, F., *Reconsideration of the indications for adjuvant chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer after initial hepatectomy*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**: p. 139 - 146.
270. Brandi, G., *Adjuvant systemic chemotherapy after putative curative resection of colorectal liver and lung metastases*. *Clinical Colorectal Cancer*, 2013.
271. Faron, M., *Impact of preoperative and postoperative FOLFOX chemotherapies in patients with resectable colorectal liver metastasis*. *J Gastrointest Cancer*, 2014. **September**.
272. Nordlinger, B., *Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases*. *The Lancet*, 2013. **14 Nov 2013**.
273. Zhao, L., et al., *Meta-analysis comparing maintenance strategies with continuous therapy and complete chemotherapy-free interval strategies in the treatment of metastatic colorectal cancer*. *Oncotarget*, 2016.

274. Pereira, A.A., et al., *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): p. 1737-46.
275. Berry, S.R., et al., *Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(3): p. 477-85.
276. Montagnani, F., *A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the firstline treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity*. *Colorectal Disease*, 2011. **13**: p. 846 - 854.
277. Gruenberger, T., et al., *Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(4): p. 702-8.
278. Cremolini, C., et al., *FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(13): p. 1306-15.
279. Saltz, L., et al., *Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer*. *Clin Colorectal Cancer*, 2012. **11**(2): p. 101-11.
280. Hecht, J.R., et al., *A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(5): p. 672-80.
281. Tol, J., et al., *Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(6): p. 563-72.
282. Ono, T., et al., *Outcome in disappearing colorectal cancer liver metastases during oxaliplatin-based chemotherapy*. *Oncol Lett*, 2012. **4**(5): p. 905-909.
283. Ferrero, A., et al., *Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease*. *J Gastrointest Surg*, 2012. **16**(4): p. 806-14.
284. van Vledder, M.G., et al., *Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned?* *J Gastrointest Surg*, 2010. **14**(11): p. 1691-700.
285. Auer, R.C., et al., *Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy*. *Cancer*, 2010. **116**(6): p. 1502-9.
286. Tanaka, K., et al., *Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases*. *Ann Surg*, 2009. **250**(6): p. 935-42.
287. Fiorentini, G., et al., *Complete response of colorectal liver metastases after intra-arterial chemotherapy*. *Tumori*, 2008. **94**(4): p. 489-92.
288. Elias, D., et al., *Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(11): p. 3188-94.
289. Benoist, S., et al., *Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?* *J Clin Oncol*, 2006. **24**(24): p. 3939-45.
290. Elias, D., et al., *Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy*. *J Surg Oncol*, 2004. **86**(1): p. 4-9.
291. Mayer, R.J., et al., *Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(20): p. 1909-19.
292. Yoshino, T., et al., *TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(10): p. 993-1001.
293. Jeffery, M., B.E. Hickey, and P.N. Hider, *Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD002200.
294. Arriola, E., et al., *Imaging techniques contribute to increased surgical rescue of relapse in the follow-up of colorectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 2006. **49**(4): p. 478-84.
295. Audisio, R.A., et al., *Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis*. *Ann Surg Oncol*, 1996. **3**(4): p. 349-57.
296. Bleeker, W.A., et al., *Value and cost of follow-up after adjuvant treatment of patients with Dukes' C colonic cancer*. *Br J Surg*, 2001. **88**(1): p. 101-6.
297. Borie, F., et al., *Cost and effectiveness of follow-up examinations in patients with colorectal cancer resected for cure in a French population-based study*. *J Gastrointest Surg*, 2004. **8**(5): p. 552-8.
298. De Salvo, L., et al., *Surveillance after colorectal cancer surgery*. *Eur J Surg Oncol*, 1997. **23**(6): p. 522-5.
299. Graffner, H., et al., *Detection of recurrent cancer of the colon and rectum*. *J Surg Oncol*, 1985. **28**(2): p. 156-9.
300. Graham, R.A., et al., *Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy*. *Ann Surg*, 1998. **228**(1): p. 59-63.



301. Jochmans, I., et al., *Yield of routine imaging after curative colorectal cancer treatment*. Acta Chir Belg, 2008. **108**(1): p. 88-92.
302. Kjeldsen, B.J., et al., *A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer*. Br J Surg, 1997. **84**(5): p. 666-9.
303. Kobayashi, H., et al., *Effects of cholesterol-bearing pullulan (CHP)-nanogels in combination with prostaglandin E1 on wound healing*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2009. **91**(1): p. 55-60.
304. Korner, H., et al., *Systematic follow-up after curative surgery for colorectal cancer in Norway: a population-based audit of effectiveness, costs, and compliance*. J Gastrointest Surg, 2005. **9**(3): p. 320-8.
305. Makela, J.T., S.O. Laitinen, and M.I. Kairaluoma, *Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial*. Arch Surg, 1995. **130**(10): p. 1062-7.
306. Ohlsson, B., et al., *Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up*. Dis Colon Rectum, 1995. **38**(6): p. 619-26.
307. Peethambaram, P., et al., *An evaluation of postoperative follow-up tests in colon cancer patients treated for cure*. Oncology, 1997. **54**(4): p. 287-92.
308. Rocklin, M.S., C.A. Slomski, and A.L. Watne, *Postoperative surveillance of patients with carcinoma of the colon and rectum*. Am Surg, 1990. **56**(1): p. 22-7.
309. Rodriguez-Moranta, F., 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**(3): p. 386-93.
310. Schoemaker, D., et al., *Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients*. Gastroenterology, 1998. **114**(1): p. 7-14.
311. Tsikitis, V.L., et al., *Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3671-6.
312. Balleste, B., et al., *Detection of metachronous neoplasms in colorectal cancer patients: identification of risk factors*. Dis Colon Rectum, 2007. **50**(7): p. 971-80.
313. Barillari, P., et al., *Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms*. Acta Chir Scand, 1990. **156**(2): p. 163-6.
314. Barrier, A., S. Houry, and M. Huguier, *The appropriate use of colonoscopy in the curative management of colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis, 1998. **13**(2): p. 93-8.
315. Bouvier, A.M., et al., *The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up*. Eur J Cancer, 2008. **44**(4): p. 522-7.
316. Chu, D.Z., et al., *Adenoma recurrences after resection of colorectal carcinoma: results from the Southwest Oncology Group 9041 calcium chemoprevention pilot study*. Ann Surg Oncol, 2003. **10**(8): p. 870-5.
317. Cooper, G.S., et al., *Patterns of endoscopic follow-up after surgery for nonmetastatic colorectal cancer*. Gastrointest Endosc, 2000. **52**(1): p. 33-8.
318. Dasmahapatra, K.S. and K. Lopyan, *Rationale for aggressive colonoscopy in patients with colorectal neoplasia*. Arch Surg, 1989. **124**(1): p. 63-6.
319. Deveney, K.E. and L.W. Way, *Follow-up of patients with colorectal cancer*. Am J Surg, 1984. **148**(6): p. 717-22.
320. Eckardt, V.F., et al., *Improved survival after colorectal cancer in patients complying with a postoperative endoscopic surveillance program*. Endoscopy, 1994. **26**(6): p. 523-7.
321. Green, R.J., et al., *Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089*. Ann Intern Med, 2002. **136**(4): p. 261-9.
322. Hassan, C., et al., *Endoscopic follow-up after colorectal cancer resection: an Italian multicentre study*. Dig Liver Dis, 2006. **38**(1): p. 45-50.
323. Hyman, N., et al., *The high yield of 1-year colonoscopy after resection: is it the handoff?* Surg Endosc, 2010. **24**(3): p. 648-52.
324. Juhl, G., et al., *Six-year results of annual colonoscopy after resection of colorectal cancer*. World J Surg, 1990. **14**(2): p. 255-60; discussion 260-1.
325. Kronborg, O., E. Hage, and E. Deichgraeber, *A prospective, partly randomized study of the effectiveness of repeated examination of the colon after polypectomy and radical surgery for cancer*. Scand J Gastroenterol, 1981. **16**(7): p. 879-84.
326. Lan, Y.T., et al., *Metachronous colorectal cancer: necessity of post-operative colonoscopic surveillance*. Int J Colorectal Dis, 2005. **20**(2): p. 121-5.
327. Mathew, J., A.K. Saklani, and M. Borghol, *Surveillance colonoscopy in patients with colorectal cancer: how often should we be doing it?* Surgeon, 2006. **4**(1): p. 3-5, 62.

328. McFall, M.R., W.G. Woods, and W.F. Miles, *Colonoscopic surveillance after curative colorectal resection: results of an empirical surveillance programme*. *Colorectal Dis*, 2003. **5**(3): p. 233-40.
329. Nava, H.R. and T.J. Pagana, *Postoperative surveillance of colorectal carcinoma*. *Cancer*, 1982. **49**(5): p. 1043-7.
330. Ntinias, A., et al., *Postoperative follow-up of patients with colorectal cancer: a combined evaluation of CT scan, colonoscopy and tumour markers*. *Tech Coloproctol*, 2004. **8 Suppl 1**: p. s190-2.
331. Rajaratnam, S.G. and E.R. Dennett, *Development of metachronous neoplasms after colorectal cancer resection: absence of synchronous neoplasms predicts a lower risk*. *N Z Med J*, 2009. **122**(1294): p. 61-6.
332. Rulyak, S.J., et al., *Outcome of follow-up colon examination among a population-based cohort of colorectal cancer patients*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. **5**(4): p. 470-6; quiz 407.
333. Togashi, K., et al., *Predictive factors for detecting colorectal carcinomas in surveillance colonoscopy after colorectal cancer surgery*. *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(10 Suppl): p. S47-53.
334. Wang, T., et al., *The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study*. *Gastrointest Endosc*, 2009. **69**(3 Pt 2): p. 609-15.
335. Sobhani, I., et al., *Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer*. *Br J Cancer*, 2008. **98**(5): p. 875-80.
336. Selvaggi, F., et al., *FGD-PET in the follow-up of recurrent colorectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2003. **5**(5): p. 496-500.
337. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3527-34.
338. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and male colorectal cancer survival*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(22): p. 2102-8.
339. Meyerhardt, J.A., 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**(22): p. 3535-41.