

W. Schmiegel **T. Kühnbacher**
C. Pox **R. Porschen**
G. Adler **P. Propping**
W. Fleig **J. F. Riemann**
U. R. Fölsch **R. Sauer**
P. Frühmorgen **T. Sauerbruch**
U. Graeven **H.-J. Schmoll**
W. Hohenberger **M. Zeitz**
A. Holstege **H.-K. Selbmann**

S3-Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004

S3-Guidelines Colorectal Cancer 2004

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe – in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft
 Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
 Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
 Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie
 Deutschen Gesellschaft für Pathologie
 Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie
 Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie
 Deutschen Röntgengesellschaft
 Deutschen vereinten Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.

Leitung: W. Schmiegel, H.-K. Selbmann

Themenkomplex I: Prävention asymptotische Bevölkerung
 Koordinatoren: G. Adler, J. F. Riemann

Themenkomplex II: Screening asymptotische Bevölkerung
 Koordinatoren: U. R. Fölsch, T. Kühnbacher, C. Pox

Themenkomplex III: Risikogruppen
 Koordinatoren: P. Propping, T. Sauerbruch

Themenkomplex IV: Durchführung und Polypenmanagement
 Koordinatoren: P. Frühmorgen, M. Zeitz

Themenkomplex V: Präoperative Diagnostik und Chirurgie
 Koordinatoren: W. Fleig, W. Hohenberger, T. Junginger

Themenkomplex VI: Adjuvante und neoadjuvante Therapie
 Koordinatoren: R. Porschen, R. Sauer

Themenkomplex VII: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation
 Koordinatoren: U. Graeven, H.-J. Schmoll

Themenkomplex VIII: Nachsorge
 Koordinator: A. Holstege

Einführung

Die Bedeutung des kolorektalen Karzinoms ist unverändert hoch. 1999 erkrankten 57 000 Patienten in der Bundesrepublik an einem kolorektalen Karzinom, 29 800 verstarben an den Folgen der Erkrankung.

Die ersten im Rahmen einer multidisziplinären Konsensuskonferenz im Januar 1999 erstellten evidenzbasierten Leitlinien zum kolorektalen Karzinom haben eine erfreuliche Resonanz hervorgerufen. Um neue Erkenntnisse berücksichtigen zu können, wurde 2004 ein Update der Leitlinie durchgeführt. Hierzu wurde Anfang

Institut
 Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts Krankenhaus

Korrespondenz
 Prof. Dr. W. Schmiegel · Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Universitätsklinik,
 Knappschafts Krankenhaus · In der Schornau 23-25 · 44892 Bochum · Tel.: +49/2 34/299-34 01 ·
 Fax: +49/2 34/299-34 09 · E-mail: www.ruhr-uni-bochum.de/meduni-kkh ·

Und
 Abt. Gastroenterologie/Hepatologie, Universitätsklinik Bergmannsheil · Bürkle-de-la-Camp-Platz 1 ·
 44789 Bochum · Tel.: +49/2 34/3 02-67 71 · Fax +49/2 34/3 02-67 07 ·
 E-mail: gastro-bergmannsheil@ruhr-uni-bochum.de · Internet: www.bergmannsheil.de/gastro

*Further correspondence on page 1177

Bibliografie
 Dtsch Med Wochenschr 2005;130: S5 – S53 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 DOI 10.1055/s-2005-865098
 ISSN 0012-0472

Februar nach Vorbereitungen entsprechend der Delphi-Methode und unter Berücksichtigung neuer Evidenzen eine Konsensuskonferenz in Bochum abgehalten, auf der Änderungen/Ergänzungen der alten Leitlinien diskutiert und verabschiedet wurden. Die einzelnen Empfehlungen sind mit einer Evidenzstärke entsprechend der Oxford-Klassifikation versehen. Aus der Evidenzstärke ergab sich der Grad der Empfehlung. Zusätzlich ist die erzielte Konsensstärke angegeben. In Einzelfällen wurde bei entsprechenden Gründen und starkem Konsens von dem durch die Evidenzstärke vorgegebenen Empfehlungsgrad abgewichen.

Es erfolgte eine zentrale Literaturrecherche zu den Veröffentlichungen seit 1999 in Bochum.

Themenbezogene Abstracts aus der medline oder cochrane library wurden zur Verfügung gestellt. Auf Wunsch konnten zusätzlich Originalbeiträge angefordert werden.

Als Revisionszeitpunkt ist für die Themenkomplexe V, VI, VII und VIII das Jahr 2006 und für die Themenkomplexe I, II, III, IV das Jahr 2008 vorgesehen.

Basis der Evidenzgrade:

Center of Evidence based Medicine Oxford
(Quelle: http://cebm.net/levels_evidence.asp)

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Typen von Therapiestudien
A	1 a	systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
	1 b	eine geeignet geplante RCT
	1 c	Alles-oder-nichts-Prinzip
B	2 a	systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	2 b	eine gut geplante Kohortenstudie, einschließlich RCT mit mäßigem Follow-up (< 80 %)
C	3 a	systematisches Review von gut geplanten Fall-Kontroll-Studien
	3 b	eine gut geplante Fall-Kontroll-Studie
C	4	Fallserien, einschließlich schlechter Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien
C	5	Meinungen ohne explizite kritische Bewertung, physiologische Modelle, Vergleiche oder Grundsätze

Klassifikation der Konsensusstärke

starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 90% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Themenkomplex I:

Prävention asymptomatische Bevölkerung

Lebensgewohnheiten

Empfehlung

Zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms sollten regelmäßig körperliche Aktivitäten durchgeführt sowie eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen (BMI > 25 kg/m²) ange-

strebt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens
Patienten sollten zur Nikotinkarenz angehalten werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Personen mit höherem körperlichen Aktivitätsgrad haben in Querschnittsuntersuchungen weniger Kolonpolypen (Adenome) und ein geringeres Karzinomrisiko. Zwei Kohortenstudien konnten zeigen, dass bereits 30 bis 60 Minuten tägliche moderate körperliche Aktivität mit einem verringerten Karzinomrisiko einhergeht [173, 190, 320, 341, 532, 575].

Kolonpolypen (Adenome) finden sich häufiger bei Patienten mit höherem BMI. Bei übergewichtigen Personen war das Risiko für ein Kolonkarzinom bis zu zweifach erhöht, wobei unklar ist, ob die Risikoerhöhung durch das Übergewicht, die erhöhte Kalorienaufnahme oder durch die fehlende körperliche Aktivität bedingt ist [190, 198, 199, 358].

Rauchen ist mit einem erhöhten Risiko für Kolonadenome und -karzinome assoziiert [23, 95, 197, 443, 531, 532]. Trotz einer Evidenzstärke 2 b wurde von den Teilnehmern der Plenumsitzung der Empfehlungsgrad auf A hochgestuft, um der nachweislich durch das Rauchen bedingten erhöhten extrakolischen Morbidität und Mortalität Rechnung zu tragen.

Ernährungsempfehlungen

Zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms sollte die Ballaststoffaufnahme erhöht werden. Rotes bzw. verarbeitetes Fleisch sollte nicht täglich verzehrt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 a, starker Konsens

Obst und Gemüse sollten vermehrt gegessen werden (5 Portionen am Tag). Eine Limitierung des Alkoholkonsums wird angeraten.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Obwohl es kontroverse Studien gibt, ist die Evidenz ausreichend, um eine ballaststoffreiche Ernährung (30 g/Tag) zu empfehlen. Die alleinige Zufuhr von bestimmten Ballaststoffen scheint nicht ausreichend zu sein. Insbesondere hat die EPIC-Studie, die Ballaststoffaufnahmen zwischen 12 und 35 g/Tag untersucht hat, eine inverse Beziehung zwischen Ballaststoffzufuhr und Karzinomrisiko nachgewiesen. Die negativen Daten der Nurses' Health Study könnten darauf zurückzuführen sein, dass die untersuchte Spannweite lediglich 9,8 bis 24,9 g/Tag betrug [26, 62, 179, 420, 533].

Eine höhere Zufuhr von Obst und Gemüse ist mit einer reduzierten Häufigkeit von Kolonadenomen/Karzinomen assoziiert. Die Evidenz ist für die Aufnahme von Gemüse eindeutiger als für die Aufnahme von Obst. Unklar ist jedoch, welche Bestandteile (Ballaststoffe, Flavonoide, Anthocyanine) einen protektiven Effekt haben [22, 62, 125, 152, 188, 395, 420, 533]. Durch mehrere Studien konnte ein moderat erhöhtes Karzinomrisiko bei täglicher Aufnahme von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch gezeigt werden [181, 188, 199, 394, 566, 599, 609]. Hoher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhten Risiko für ein Kolonkarzinom assoziiert, insbesondere bei reduzierter Folsäureeinnahme. Zusätzlich scheint ein negativ sy-

nergistischer Effekt zwischen Rauchen und Alkohol zu bestehen. Das Risiko korreliert mit der Menge des aufgenommenen Alkohols und nicht mit der Art des alkoholischen Getränks [22, 180, 199, 418, 527, 538].

Keine Empfehlungen können zum Fischkonsum (starker Konsens), der Reduktion des Fettverzehr (Konsens) oder der Förderung der Aufnahme Vitamin C-haltiger Nahrung (starker Konsens) gegeben werden.

Anmerkungen

Mehrere Studien zeigen zwar eine Assoziation zwischen Fischkonsum und reduziertem Auftreten von Kolonpolypen. Die Evidenz reicht jedoch nicht aus, um eine Empfehlung geben zu können [87, 482, 599]. Unter der Voraussetzung, dass Vitamin-C-haltige Nahrung im Wesentlichen Obst und Gemüse ist, könnte dies empfohlen werden. Es liegen aber keine entsprechenden Studien vor. Eine erhöhte Menge von Fett in der Nahrung ist ein möglicher Risikofaktor für ein kolorektales Karzinom. Der Effekt von Kofaktoren (Fleischzufuhr, Übergewicht) kann nicht hinreichend abgetrennt werden [22, 188, 372].

Empfehlung

Zur Karzinomreduktion sollte die Ernährung folsäure- (Empfehlungsgrad B) und kalziumreich (Empfehlungsgrad C) sein.
Evidenzstärke 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Folsäurereiche Ernährung war assoziiert mit einem erniedrigten Karzinomrisiko. Ob dieser Effekt auf die Folsäure oder andere in einer folsäurereichen Ernährung enthaltenen Stoffe zurückzuführen ist, lässt sich nicht differenzieren [299].

Kalziumreiche Ernährung war ebenfalls mit einem erniedrigten Karzinomrisiko assoziiert. Auch hier lässt sich nicht eindeutig unterscheiden, ob dieser Effekt auf Kalzium oder andere in einer kalziumreichen Ernährung enthaltenen Stoffe zurückzuführen ist [597].

Mikronährstoffe und Medikamente

Empfehlung

Es gibt derzeit keine gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch Mikronährstoffe und Medikamente. Diese Angaben gelten für Kalzium (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4), Magnesium (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5), β -Carotin (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3b), Vitamin A (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3b), Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4), Folsäure (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b) und Selen (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4). Die Einnahme dieser Substanzen im Rahmen der Primärprävention sollte daher derzeit nicht erfolgen. Zum Einsatz von Sulindac, COX-2-Inhibitoren, 5-ASA, Cholesterinsyntheseinhibitoren oder Ursodeoxycholsäure existieren keine Daten für die asymptotische Bevölkerung, so dass diese Substanzen ebenfalls nicht für diese Indikation gegeben werden sollten.

Starker Konsens

Anmerkungen

Es gibt Hinweise, dass die Einnahme von Folsäure in einem Multivitaminpräparat einen protektiven Effekt auf die Entwicklung

eines kolorektalen Karzinoms hat. Allerdings ist dieser Effekt für die Folsäure allein bisher nicht eindeutig nachgewiesen worden [43, 200, 311].

Mehrere epidemiologische Untersuchungen an Personen mit erhöhter Einnahme von Vitamin A konnten eine Reduktion des Risikos für ein kolorektales Karzinom nicht sichern [153, 188, 353].

Für β -Carotin fand sich in mehreren Studien kein genereller Effekt, jedoch in zwei Studien eine Reduktion der kolorektalen Karzinome bei Patienten mit erhöhter Alkoholzufuhr [153, 188, 353]. Es ist nicht eindeutig belegt, dass die Einnahme hoher Dosen von Vitamin C das Risiko für ein kolorektales Karzinom senkt [22, 153]. Für die Vitamine D und E ist die Datenlage unzureichend, so dass eine Aussage über mögliche protektive Effekte auf die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms nicht möglich ist [70, 153, 188, 353, 596].

Durch Anreicherung der Nahrung mit Selen wurde eine Reduktion des KRR in einer prospektiven Studie festgestellt. Da in dieser Studie die Häufigkeit des kolorektalen Karzinoms nicht das Hauptzielkriterium war, reichen diese Daten nicht aus, um eine Empfehlung für Selen zur Reduktion des Risikos des kolorektalen Karzinoms zu geben [107, 108, 141].

Empfehlung

Eine Gabe von Acetylsalicylsäure für die Primärprophylaxe kolorektaler Neoplasien sollte nicht erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2 a, starker Konsens

Anmerkungen

In einigen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien wurde eine erniedrigte Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei Einnahme von Aspirin gesehen [94, 519]. Diese Befunde wurden jedoch in anderen Studien nicht bestätigt. Aufgrund der derzeit ungesicherten Datenlage und der fehlenden Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation sollte Acetylsalicylsäure als Primärprävention des kolorektalen Karzinoms nicht eingesetzt werden. Unter Berücksichtigung des starken Konsenses wurde von der Plenumsitzung ein Empfehlungsgrad A beschlossen.

Empfehlung

Eine Hormonersatztherapie zur Risikoreduktion eines KRR bei Frauen sollte nicht gegeben werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 a, starker Konsens

Anmerkungen

Obwohl es Hinweise auf eine Reduktion des kolorektalen Karzinoms gibt [169, 384, 433], ist der Gesamtnutzen (Mammakarzinomrisiko, Thromboserisiko) derzeit eher negativ einzuschätzen [386]. Aus diesem Grund erfolgte bei starkem Konsens eine Höherstufung des Empfehlungsgrades auf A.

Themenkomplex II:

Screening asymptotische Bevölkerung

Zusammenfassung

– Maßnahmen zur Früherkennung von Darmkrebs sollten bei Personen mit durchschnittlichem Risiko (leere Familien-

anamnese für KRK bzw. Polypen/Adenome) ab dem Alter von 50 Jahren durchgeführt werden.

- Eine ärztliche Beratung über die Screeningmethoden ist unerlässlich.
- Standardverfahren ist die Koloskopie. Sie ist der Sigmoidoskopie überlegen.
- Um die Sicherheit der Untersuchten zu gewährleisten, müssen die Qualitätsrichtlinien beachtet werden.
- Bei Personen, die am Koloskopie-Screening entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Screeningverfahren.
- Bei Personen, die eine Früherkennungskoloskopie ablehnen, sollte eine Sigmoidoskopie alle 5 Jahre sowie jährlich ein FOBT (Guaiak-Verfahren) durchgeführt werden.
- Bei Personen, die jegliches endoskopische Screeningverfahren ablehnen, sollte jährlich ein FOBT durchgeführt werden.
- Ein positiver FOBT sollte nicht kontrolliert werden, sondern erfordert in jedem Fall eine Koloskopie.
- Andere Verfahren als Koloskopie, Sigmoidoskopie und FOBT können derzeit nicht empfohlen werden.
- Eine hohe Akzeptanz des Screening-Programms ist Voraussetzung für eine Senkung von Inzidenz und Mortalität des Darmkrebses und Steigerung der Kosteneffektivität.

Asymptomatische Bevölkerung – Definition

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

Screening-Alter

Empfehlung

Mit der Darmkrebsvorsorge für die asymptomatische Bevölkerung sollte ab dem Alter von 50 Jahren begonnen werden. Eine obere Altersbegrenzung für das Screening kann bei steigender Lebenserwartung nicht gegeben werden. Hier erscheint eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen angezeigt.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Anmerkungen

Die KRK-Inzidenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an [63, 581]. In einer prospektiven Koloskopiestudie zeigte sich eine deutlich niedrigere Nachweisrate fortgeschrittener Adenome bei 40- bis 49-Jährigen (3,5%) [259], so dass ein Screeningbeginn vor 50 Jahren für die Allgemeinbevölkerung wenig sinnvoll erscheint. Von großer Bedeutung ist die Identifikation von Personen mit erhöhtem KRK-Risiko, für die gesonderte Empfehlungen gelten (siehe Themenkomplex III).

Zur Altersbegrenzung der Darmkrebsvorsorge existieren keine prospektiven Studien. Die Inzidenz fortgeschrittener Neoplasien nimmt mit dem Alter zu [518]. Endoskopische Untersuchungen scheinen auch bei älteren Patienten sicher durchführbar zu sein [293]. In einer Studie war die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach kurativer Operation eines kolorektalen Karzinoms für Patienten über 74 Jahre vergleichbar mit der von Patienten zwischen 50 und 74 Jahren [608]. Die Festlegung der Altersbegrenzung sollte daher individuell in Abhängigkeit des „biologischen Alters“ sowie vorhandener Begleiterkrankungen erfolgen. Zum Nutzen-Risiko-Verhältnis des Darmkrebscreenings in verschiedenen Altersgruppen existiert keine ausreichende Datenlage.

Für die Darmkrebsvorsorge stehen die folgenden Untersuchungsverfahren zur Verfügung:

- FOBT
- immunologische Testverfahren
- Sigmoidoskopie
- Sigmoidoskopie und FOBT
- Koloskopie
- CT-Kolonographie
- MRT-Kolonographie
- molekulare Screeningverfahren

FOBT (Guaiak-Test)

Empfehlung

Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT – bestehend aus 3 Testbriefchen (mit je 2 Auftragefeldern) für drei konsekutive Stühle – jährlich durchgeführt werden. Hierdurch wird die Sterblichkeit an Darmkrebs signifikant gesenkt. Ein positives Testergebnis macht die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms erforderlich.

Der jährliche FOBT ist der zweijährlichen Untersuchung überlegen. Bei Personen, die am Koloskopie-Screening teilnehmen, erübrigen sich FOBT und andere Maßnahmen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 a, starker Konsens

Anmerkungen

Grundlage für die Stuhltestung auf okkultes Blut ist die Tatsache, dass kolorektale Karzinome häufiger bluten als die normale Darmmukosa. Herkömmliche FOBT verwenden mit Guaiakharz imprägniertes Filterpapier, das sich in Anwesenheit von im Stuhl enthaltenem Hämoglobin nach Zugabe von Wasserstoffperoxid blau färbt. Da viele Karzinome intermittierend bluten [130], führt die wiederholte Testung zu einer zuverlässigeren Erkennung von KRK [15, 350]. Das in den Studien eingesetzte Verfahren beinhaltet, aus drei aufeinander folgenden Stuhlgängen je zwei Proben pro Stuhl auf zwei Testfelder aufzutragen und auf okkultes Blut zu testen [208].

Zur Effektivität des FOBT als Screeningmethode für ein kolorektales Karzinom liegen die Ergebnisse von 3 großen randomisierten Studien vor. In ihnen konnte eine Senkung der KRK-bedingten Mortalität von 15 bis 33% gezeigt werden [222, 302, 354]. Eine Metaanalyse der Studien ergab eine durchschnittliche Senkung der KRK-Mortalität um 23% [540]. Diese Mortalitätssenkung bestätigte sich auch nach längerem Follow-up der Studien [272, 356, 488]. Die jährliche war der zweijährigen Testung in Bezug auf die Reduktion der Mortalität in einer Studie eindeutig überlegen [354].

Die Sensitivität des Tests hängt entscheidend von der Art der Testdurchführung und der Patienteninstruktion ab. Eine Rehydrierung der Testbriefchen vor Entwicklung steigert die Sensitivität des Screenings, verringert jedoch die Spezifität deutlich (in einer Studie von 97,6 auf 90,2%, in einer weiteren von 97 auf 85,4% [328, 354]) und wird daher nicht empfohlen. Es gibt Hinweise dafür, dass die Instruktion des Patienten vor der Testdurchführung in Bezug auf Ernährung und interferierende Medikamente die Zahl der falsch positiven Testergebnisse und somit auch die Zahl der erforderlichen Koloskopien reduzieren kann [201, 264, 351]. Es erscheint daher sinnvoll, den Patienten über

Faktoren, die das Testergebnis beeinflussen könnten, aufzuklären. Der Einfluss von Pflanzenperoxidasen kann alternativ durch eine Testentwicklung 3 d nach Durchführung vermieden werden [468]. Die Notwendigkeit einer Ernährungsempfehlung für den Hämocult® wird allerdings durch eine Metaanalyse infrage gestellt [426].

Bereits bei positivem Testergebnis auf okkultes fäkales Blut von einem der sechs Testfelder ist keine Kontrolle, sondern eine komplette endoskopische Darstellung des Dickdarms nach digitaler rektaler Untersuchung erforderlich. Dies beinhaltet auch den sicheren Ausschluss eines Anal- oder distalen Rektumkarzinoms mittels Proktoskopie. Eine Kolonkontrastuntersuchung sollte nur bei technisch unvollständiger Koloskopie erfolgen.

Der Effekt des FOBT beruht auf einer Diagnose kolorektaler Karzinome in einem früheren prognosegünstigeren Stadium. Vorteile des FOBT sind die leichte Durchführbarkeit sowie die geringen Kosten. Nachteilig ist eine mäßige Sensitivität für Karzinome und eine geringe Sensitivität für Adenome. In einer der randomisierten Studien konnte zwar eine Senkung der Inzidenz kolorektaler Karzinome gezeigt werden, es muss jedoch bedacht werden, dass im Rahmen dieser Studie über 30% der Teilnehmer koloskopiert wurden [355].

Immunologische Stuhltestverfahren

Empfehlung

Immunologische Verfahren stellen derzeit keine Alternative zu den Guaiac-Verfahren in der Screening-Anwendung dar.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3 a, Konsens

Anmerkungen

Immunologische Tests auf Hämoglobin oder Hämoglobin/Haptoglobin im Stuhl besitzen eine höhere Sensitivität als der Hämocult®-Test. Die Datenlage zur Spezifität ist uneinheitlich [21, 210, 296, 469, 600]. Zu bedenken ist jedoch, dass für den Einsatz der immunologischen FOBT weniger Daten als für das Guaiac-Verfahren vorliegen und die Tests kostenintensiver und zum Teil komplizierter in der Durchführung sind. Während der Testdurchführung ist keine Änderung der Ernährung erforderlich.

Immunologische Stuhltests auf Albumin oder Calprotectin sind für das Screening nicht geeignet [336]. Ebenso reicht die Datenlage zur M2-PK-Bestimmung im Stuhl nicht aus, um einen Einsatz außerhalb von Studien zu rechtfertigen [223].

Molekulare Screeningverfahren

Empfehlung

Stuhluntersuchungen auf DNA-Veränderungen als KRK-Screeningmaßnahme können derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Anmerkungen

Die Entstehung kolorektaler Karzinome über die Zwischenstufe der Adenome geht in vielen Fällen mit charakteristischen genetischen Veränderungen einher. Eine Isolierung und Untersuchung von DNA aus Kolonepithelzellen im Stuhl ist mittlerweile möglich. In einer Studie wurde der Stuhl von 46 Patienten mit bekannten Karzinomen oder Adenomen auf APC-Mutationen un-

tersucht. Die Sensitivität für Karzinome betrug 61%, für Adenome 50% [541]. In weiteren Studien mit ebenfalls kleinen Fallzahlen an Patienten mit bekannten Neoplasien wurden mehrere Marker im Stuhl untersucht. In diesen Untersuchungen wurde eine Sensitivität für Karzinome von 63 bis 91%, für fortgeschrittene Adenome von 57 bis 82% gefunden [16, 129, 525]. Aufgrund fehlender Daten aus der asymptomatischen Bevölkerung sowie des hohen Aufwands und der Kosten sollten diese Verfahren derzeit nur im Rahmen von Studien evaluiert werden.

Endoskopische Verfahren

Von allen Maßnahmen zur Früherkennung kolorektaler Neoplasien besitzt die Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität (Goldstandard). Endoskopische Maßnahmen sind als einzige diagnostisch und therapeutisch und haben den Vorteil, dass durch sie auch nichtblutende Karzinome und Adenome mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden können. Durch die Abtragung von Adenomen kann zudem die Entstehung von Karzinomen effektiv verhindert werden (Unterbrechung der Adenom-Karzinom-Sequenz) [106, 585].

Sigmoidoskopie

Empfehlung

Die Effektivität der Sigmoidoskopie als Screening-Methode für das KRK ist gesichert. Es ist jedoch zu bedenken, dass nicht alle Darmabschnitte eingesehen werden können und somit eine komplette Koloskopie der Sigmoidoskopie überlegen ist. Sie ist Personen, die die Koloskopie ablehnen, anzubieten und alle 5 Jahre zu wiederholen.

Zur möglichen Detektion proximaler Karzinome sollte zusätzlich zur Sigmoidoskopie eine jährliche FOBT-Durchführung erfolgen. Die Effektivität der Kombination ist jedoch nicht abschließend geklärt.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

In Fall-Kontroll-Studien konnte für die Sigmoidoskopie eine Senkung der Mortalität von Karzinomen des Rektosigmoids um etwa 60 bis 80% gezeigt werden [382, 390, 497]. Prospektive randomisierte Studien laufen derzeit in den USA, Großbritannien und Italien [33, 434, 496]. Mortalitätsdaten werden jedoch erst in einigen Jahren zur Verfügung stehen. In einer prospektiven Studie in Norwegen bestehend aus Sigmoidoskopie gefolgt von einer Koloskopie bei Patienten mit Polypennachweis in der Sigmoidoskopie konnte eine Senkung der KRK-Inzidenz gezeigt werden [535].

Verglichen mit der okkulten fäkalen Bluttestung besitzt die Sigmoidoskopie eine höhere Sensitivität für kolorektale Neoplasien. In drei randomisierten Studien, in denen die Kombination aus einmaligem FOBT und Sigmoidoskopie mit einem alleinigen FOBT verglichen wurde, wurden signifikant mehr Neoplasien durch die Kombination gefunden [56, 439, 561].

Der protektive Effekt einer Sigmoidoskopie für distale Neoplasien scheint 6 bis 10 Jahre [381, 497], in einer Studie sogar 16 Jahre anzuhalten [391]. In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung an 9417 Personen, die 3 Jahre nach unauffälliger Sigmoidoskopie einer erneuten Sigmoidoskopie unterzogen wurden, fanden sich jedoch bei 0,8% im distalen Kolon ein fortgeschrittenes Adenom oder Karzinom [487]. Trotzdem wird auf-

grund der o.g. Daten derzeit eine Wiederholung der Untersuchung bei unauffälligem Befund nach 5 Jahren empfohlen.

Da durch die Sigmoidoskopie isoliert proximal gelegene Tumoren nicht entdeckt werden können, ist weiterhin ein jährlicher FOBT sinnvoll. Dieser sollte vor einer Sigmoidoskopie durchgeführt werden, da bei positivem Test eine Koloskopie erforderlich ist und die Sigmoidoskopie entfallen kann. Der zusätzliche Nutzen der Kombination im Sinne einer Mortalitätsenkung ist jedoch nicht gesichert. Eine prospektive nichtrandomisierte Studie fand zwar eine niedrigere KRK-bedingte Mortalität für die Kombination, das Ergebnis verfehlte jedoch grenzwertig die Signifikanz und die Compliance war ausgesprochen niedrig [580]. In mehreren Studien war jedoch eine Kombination aus Sigmoidoskopie und einmaligem FOBT der alleinigen Sigmoidoskopie nicht signifikant überlegen [206, 332]. Möglicherweise führt jedoch ein jährlich wiederholter FOBT zu einem Vorteil der Kombination, verglichen mit der alleinigen Sigmoidoskopie.

Koloskopie

Empfehlung

Die komplette Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRK und von Adenomen und sollte daher als Standardverfahren empfohlen werden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden. Zur Durchführung wird auf die Krebsfrüherkennungsrichtlinie¹ verwiesen, die digitale rektale Untersuchung ist hierbei obligat. Bei Personen, die am Koloskopie-Screening entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Screeningverfahren.
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

In zwei Fall-Kontroll-Studien wurde gezeigt, dass die Inzidenz von Darmkrebs durch Polypektomie im Rahmen einer Koloskopie um 66–90% gesenkt wird [106, 585]. Zwar gibt es keine randomisierte Studie, die richtlinienkonform durchgeführte Untersuchung wird jedoch aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität und der Möglichkeit der Polypektomie von fast allen Konsenssteilnehmern als die bevorzugte Vorsorgemethode für kolorektale Karzinome angesehen. Sie besitzt eine nachgewiesene hohe Sensitivität für Karzinome und Adenome des gesamten Kolons und erlaubt insbesondere eine Detektion proximaler Neoplasien. 46 bis 52% der Patienten mit proximalen Neoplasien wiesen in Studien keine zusätzlichen distalen Adenome auf [258, 333]. Bei diesen Patienten wäre eine Diagnose der Neoplasien mittels Sigmoidoskopie unmöglich.

Die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien der Sigmoidoskopie sollten auf die Koloskopie übertragbar sein [382, 390, 497]. Auch der protektive Effekt der FOBT-Studien beruht letztendlich auf der Abklärung positiver Tests mittels Koloskopie. Zusätzlich konnte in einer Fall-Kontroll-Studie ein protektiver Effekt der Koloskopie gezeigt werden [73]. Die Komplikationsrate der Untersuchung in Deutschland war in einer Studie auf freiwilliger Basis sehr gering

¹ Krebsfrüherkennungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen in ihrer geltenden Fassung und in Verbindung mit der Qualitätssicherung nach § 135 Abs. 2 (veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt 2002)

[500]. Tandemuntersuchungen haben gezeigt, dass größere Adenome nur selten (0–6%) übersehen werden [452].

Es wird davon ausgegangen, dass eine unauffällige Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden sollte. So fanden sich 5,5 Jahre nach einer unauffälligen Koloskopie keine Karzinome und weniger als 1% fortgeschrittene Neoplasien [451]. In einer Fall-Kontroll-Studie hielt der protektive Effekt einer Koloskopie mindestens 10 Jahre an [73].

Radiologische Verfahren

Empfehlungen

Weder die CT-Kolonographie noch die MRT-Kolonographie können derzeit außerhalb von Studien für das Screening in der asymptomatischen Bevölkerung empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Für den Einsatz der MRT-Kolonographie existieren keine Studien (Flächen-/Feldversuche) in der asymptomatischen Bevölkerung. Nur wenige Studien befassen sich mit der Untersuchung asymptomatischer Personen mittels CT-Kolonographie. Die vorliegenden Daten zeigen für beide Untersuchungen eine niedrige Sensitivität für kleine (< 10 mm) Polypen. Flache Polypen können nicht erfasst werden. Beide Methoden sind nicht standardisiert und die Angaben zur Sensitivität widersprüchlich, so dass ihr Einsatz als Screeningmethode außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen werden kann [19, 122, 228, 271, 316, 415, 423, 455, 512].

Ein Einsatz bei inkompletter Koloskopie ist denkbar, hierzu gibt es keine Studien.

Kosteneffektivität

Sowohl FOBT als auch Sigmoidoskopie, Koloskopie und die Kombination aus Sigmoidoskopie und FOBT gelten als kosteneffektiv (im Vergleich zu Screeningverfahren anderer Zielkrankheiten).

Evidenzstärke 4

Anmerkungen

Prospektive Studien zur Kosteneffektivität der verschiedenen KRK-Vorsorgeverfahren existieren nicht. Mathematische Modellrechnungen legen nahe, dass Koloskopie, Sigmoidoskopie und FOBT kosteneffektiv sind [172, 186, 260, 285, 371, 398, 427, 508, 564].

Themenkomplex III:

Risikogruppen

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

- Personen mit einem familiär gesteigerten (genetische Grundlage zzt. noch nicht bekannt) Risiko für ein kolorektales Karzinom;
- nachgewiesene oder mögliche Anlagetragger für ein hereditäres kolorektales Karzinom;
- Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Sporadisches kolorektales Karzinom

Risikogruppen

Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem kolorektalem Karzinom haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken.

Evidenzstärke: 2a

Verwandte zweiten Grades haben ein nur gering erhöhtes Risiko, an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken.

Evidenzstärke: 2b

Anmerkungen

Für Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) ist das mittlere Risiko zwei- bis dreifach erhöht. Eine weitere, 3- bis 4fache Risikosteigerung besteht, wenn bei dem Indexpatienten das kolorektales Karzinom vor dem 45. Lebensjahr aufgetreten und/oder mehr als ein Verwandter ersten Grades von einem KRK betroffen ist [29, 270, 331, 503, 579]; [69, 178, 214, 215, 308, 467, 507, 515]. In der Altersgruppe < 50 Jahren befinden sich allerdings auch bislang unentdeckte hereditäre Kolonkarzinome (z.B. HNPCC; s.u.). Das Risiko ist für das Kolon- im Vergleich zum Rektumkarzinom höher (relatives Risiko 2,4 vs. 1,9). Für erstgradige Verwandte von betroffenen Patienten kann das KRK-Risiko weiter aufgeteilt werden: Bei einem betroffenen Elternteil ist das Risiko im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung 2,3fach, bei einem betroffenen Geschwisteranteil 2,6fach erhöht. Ist der Indexpatient nach dem 60. Lebensjahr erkrankt, ist das KRK-Risiko für die erstgradig Verwandten nur noch gering erhöht [270].

Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Geschwister der Eltern, Enkel) von Patienten mit kolorektalem Karzinomen haben ein leicht erhöhtes Karzinomrisiko (RR 1,3); dieses ist aber derzeit nur unzureichend untersucht und bisher nicht in der Praxis verifiziert [29, 218, 256, 503, 579]. Für Verwandte dritten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinomen ist kein erhöhtes Karzinomrisiko anzunehmen.

Verwandte von Patienten mit kolorektalem Adenom

Verwandte ersten Grades von Patienten, bei denen ein kolorektales Adenom vor dem 50. Lebensjahr nachgewiesen wurde, haben ein erhöhtes Risiko, an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken.

Evidenzstärke: 2b

Anmerkungen

Das Risiko dieser Verwandten, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, ist im Mittel etwa 2fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung gesteigert [18, 24, 270, 383, 579, 584]; es besteht ein 80% höheres Risiko bei Eltern und Geschwistern von Adenom-Patienten im Vergleich mit deren Lebenspartnern [584]. Auch hier ist die Risikohöhe vom Alter des Indexpatienten abhängig: Ist dieser jünger als 60 Jahre, ist das mittlere Risiko nur leicht erhöht, ist er jünger als 50 Jahre, ist das Risiko ca. 4,3fach erhöht [18]. Ist der Indexpatient älter als 60 Jahre, ist das kolorektales Karzinomrisiko nicht mehr statistisch signifikant erhöht.

Aufgrund der Datenlage gibt es keine Evidenz, dass Verwandte von Patienten, bei denen ein hyperplastischer Polyp nachgewie-

sen wurde, ein erhöhtes Risiko haben, an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken. Eine Ausnahme ist die sehr seltene hyperplastische Polyposis (s. unter hamartomatöse Polyposis-Syndrome).

Patienten mit kolorektalem Adenomen

Jedes histologisch nachgewiesene Adenom stellt ein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom dar (Evidenz 2b). Dies gilt insbesondere für

- multiple (≥ 3) Adenome
- große (> 1 cm) Adenome.

Anmerkungen

Generell führt die Abtragung kleiner, singulärer Adenome im Vergleich zur Normalbevölkerung zu einem um bis zu 90% verminderten Risiko, ein metachrones kolorektales Karzinom zu entwickeln [34, 106, 582, 585]. Dieses reflektiert den Vorsorgewert der Koloskopie im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz. Kontrolluntersuchungen dienen insbesondere der Entdeckung übersehener oder metachron aufgetretener Adenome.

Adenome > 1 cm sind mit einem etwa 4fach erhöhten Karzinomrisiko assoziiert [20, 34, 37, 58, 98, 399, 411, 553, 579]. Auch bei multiplen Adenomen ist das Risiko, ein metachrones Karzinom zu entwickeln, deutlich (4- bis 6fach) gesteigert [34, 37, 58, 399, 553, 579]. Hierbei dürfte das erhöhte Risiko einerseits auf einer stärkeren individuellen Disposition, andererseits auf einer höheren Prävalenz übersehener Polypen bei der initialen Koloskopie beruhen: Beim koloskopischen Nachweis von ≥ 3 Polypen besteht eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit, dass weitere Polypen übersehen wurden [51, 452].

Ob hyperplastische Polypen als präkanzeröse Läsionen angesehen werden können, ist derzeit nicht abschließend beurteilbar [335].

Empfehlung zur Primärprävention

Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention (diätetische Maßnahmen, Chemoprävention) im Vergleich zur Normalbevölkerung kann aufgrund der widersprüchlichen Datenlage für die genannten Risikogruppen derzeit nicht gegeben werden.

Evidenzstärke: 1b, starker Konsens

Anmerkungen

Generell können die für die Normalpopulation genannten Empfehlungen (s. Themenkomplex I) auch für die Angehörigen der Risikogruppen übernommen werden; für spezielle Maßnahmen fehlen weiterhin gesicherte Daten [41, 282, 475].

Vorsorgeuntersuchungen

Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Empfehlung

- a) Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Zeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden, spätestens im Alter von 50 Jahren.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

- b) Die Koloskopie sollte mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Anmerkungen

- a) Das Risiko eines Verwandten ersten Grades eines Patienten mit kolorektalem Karzinom, ebenfalls an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, ist, insbesondere bei einem Manifestationsalter unter 50 Jahren beim Indexpatienten, erhöht [72, 85, 178, 195, 256, 523, 579] (siehe auch Abschnitt *Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom*).

Bei jungen Indexpatienten in der Verwandtschaft sollte die Diagnose eines HNPCC-Syndroms (s. Abschnitt *HNPCC [hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis]*) in Erwägung gezogen werden und eine Mikrosatellitenanalyse und/oder immunhistochemische Untersuchung der Mismatch-Reparatur-Proteine durchgeführt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Vorsorge intensiviert werden.

- b) Die Frage des maximalen Untersuchungsintervalls ist bisher nicht eindeutig geklärt; es gilt derzeit aber als wahrscheinlich, dass ein Intervall von 10 Jahren in der Regel ausreichen dürfte, dieses aber nicht überschritten werden sollte.

Verwandte von Patienten mit kolorektalen Adenomen

Empfehlung

Verwandte ersten Grades von Indexpatienten, bei denen Adenome vor dem 50. Lebensjahr nachgewiesen wurden, sollten 10 Jahre vor dem Lebensalter zum Zeitpunkt des Nachweises des Adenoms koloskopiert werden. Die Koloskopie sollte mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, starker Konsens

Anmerkungen

Die Empfehlung basiert auf dem oben dargelegten erhöhten Risiko dieser Population [18, 178, 256, 581].

Hereditäre kolorektale Karzinome

Monogen erbliche kolorektale Karzinome sind selten (weniger als 5% aller kolorektalen Karzinome). Die Diagnose hat erhebliche Konsequenzen für die Patienten und ihre Verwandten. In jedem Verdachtsfall sollte ein erfahrenes Zentrum kontaktiert werden. Eine molekulargenetische Diagnostik bei erkrankten Patienten dient der Diagnosesicherung und ermöglicht die prädiktive Testung von Familienangehörigen. Eine entsprechende Keimbahnmutationssuche sollte entsprechend den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer erfolgen [9]. Neben einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome haben alle Patienten und Risikopersonen dieser Gruppe ein zusätzlich erhöhtes Risiko extrakolischer Neoplasien. Aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges haben erstgradig Verwandte von Betroffenen ein 50%iges Risiko, diese genetische Disposition ebenfalls geerbt zu haben. Vor einer prädiktiven genetischen Testung bei diesen gesunden Risikopersonen muss den Richtlinien entsprechend eine genetische Beratung erfolgen. Eine prädiktive Testung kann nur erfolgen, wenn eine zweifelsfrei pathogene Keimbahnmutation bei einem erkrankten Familienmitglied nachgewiesen wurde [9].

Risikogruppen

Patienten mit Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP)

Patienten mit unbehandelter FAP entwickeln nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom.

Evidenzstärke: 2a

Anmerkungen

Eine FAP ist durch das Vorhandensein von mehr als 100 kolorektalen Adenomen charakterisiert. Die Polypenbildung beginnt meist in der zweiten Lebensdekade. Aufgrund der Vielzahl der Adenome beträgt das Karzinomrisiko nahezu 100%.

Die Mehrzahl der Patienten entwickelt darüber hinaus weitere extrakolische intestinale Manifestationen. Klinisch am bedeutendsten sind Duodenal- bzw. Papillenadenome, die in etwa 75% aller Patienten auftreten und als Präkanzerose anzusehen sind (s. unten). Weitaus weniger häufig sind Magenadenome mit einer Inzidenz von < 10% der Patienten mit FAP. Drüsenkörperzysten des Magens, die bei mindestens einem Drittel der FAP-Patienten auftreten, wird gegenwärtig keine potenzielle präneoplastische Potenz zugeschrieben.

Weitere extraintestinale Manifestationen sind abdominale und extraabdominale Desmoidtumoren, Schilddrüsenkarzinome, maligne ZNS-Tumoren (meist Medulloblastome), Hepatoblastome sowie harmlose, jedoch oft diagnostisch wegweisende Osteome, Epidermoidzysten oder Pigmentanomalien der Retina [168].

Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis

Die attenuierte FAP (AAPC) ist von dem Krankheitsbild der typischen familiären adenomatösen Polyposis abzugrenzen. Auch hier besteht ein sehr hohes Risiko für ein kolorektales Karzinom, wobei sich Polypen und Karzinome bei den Anlageträgern meist später und häufig im proximalen Kolon entwickeln.

Anmerkungen

Anders als bei FAP entstehen bei der AAPC typischerweise weniger als 100 kolorektale Adenome. Extrakolische Manifestationen (z. B. Desmoide) können auftreten [168, 243, 344, 345, 509].

Die klinisch definierte AAPC ist aus genetischer Sicht eine heterogene Gruppe mit Nachweis von APC-Mutationen (5' und 3'-Ende des Gens) und MYH-Mutationen. Darüber hinaus kann auch die Abgrenzung gegenüber HNPCC im Einzelfall schwierig sein [91]. Daher ist die molekulargenetische Diagnostik (Mikrosatellitenanalyse, APC, MYH) unter Umständen bei der klinischen Differenzialdiagnose einer attenuierten FAP sehr hilfreich. Bei einem Großteil der Patienten mit der klinischen Diagnose einer AAPC gelingt derzeit kein Mutationsnachweis, so dass von Mutationen in weiteren, bisher nicht identifizierten Genen ausgegangen werden muss.

HNPCC (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis)

Das Syndrom HNPCC wird nach anamnestischen Kriterien definiert (Amsterdam-I- und -II-Kriterien, s. Anlage 1). Um weitere Risikopersonen zu identifizieren, werden auch die Bethesda-Kriterien herangezogen (Anlage 2 Bethesda). Mutationsträger haben ein sehr hohes Lebenszeitrisko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln (bis 80%). Dies gilt vermindert auch für extrakolische Neoplasien wie Endometrium-, Ovarial-, Magen- und Dünndarmkarzi-

nome sowie Urothelkarzinome des Nierenbeckens und Harnleiters. Evidenzstärke: 2 a

Personen, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen oder eines der Bethesda-Kriterien mit Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und deren Verwandte, die aufgrund des Erbganges als Mutationsträger in Betracht kommen, sind Risikopersonen für HNPCC. Evidenzstärke: 1 c

Anmerkungen

Im Gegensatz zur FAP ist HNPCC aufgrund eines fehlenden auffälligen Phänotyps klinisch nicht einfach zu identifizieren. Aus diesem Grunde wurden Kriterien definiert (siehe Anlage 1), die es sinnvoll erscheinen lassen, eine Mutationsuche durchzuführen. Die Diagnose HNPCC gilt als sicher, wenn in der Familie des Patienten die so genannten Amsterdam-I-Kriterien erfüllt sind [555]. Beim HNPCC treten neben KRK häufig auch Endometrium- und Urothelkarzinome, aber auch Dünndarmkarzinome auf. Die Amsterdam-II-Kriterien beziehen diese extrakolischen Manifestationen in die Diagnosestellung ein [560]. Diese Kriterien stellen unter klinischen Gesichtspunkten eine pragmatische Operationalisierung dar. Da viele Familien heute klein sind, fehlen allerdings oft die Voraussetzungen, um die Kriterien überhaupt zu erfüllen. Daher kann eine unauffällige Familienanamnese – insbesondere in kleinen Familien – kein Argument gegen HNPCC sein. Die weniger spezifischen Bethesda-Kriterien lassen die Stellung der Verdachtsdiagnose HNPCC auch in kleineren Familien und in Einzelfällen zu (Anlage 2) [459].

Eine Mikrosatelliteninstabilität lässt sich bei etwa 80 bis 90% der Tumorgewebe von Patienten, die den Amsterdam-I/II-Kriterien entsprechen, nachweisen. Dieses Phänomen geht auf den zugrunde liegenden Defekt eines DNA-Reparaturenzyms zurück, durch den bei der Zellteilung entstehende Basenfehlpaarungen nicht mehr korrigiert werden können. Solche Fehlpaarungen treten besonders leicht an Stellen repetitiver kurzer DNA-Fragmente (sog. Mikrosatelliten) auf. In Reparaturenzym-defizienten HNPCC-Tumoren findet sich deshalb typischerweise an vielen Stellen des Genoms ein vom Wildtyp der normalen Zellen abweichendes Mikrosatellitenmuster, was zur Bezeichnung „Mikrosatelliteninstabilität“ geführt hat.

Bei Patienten, deren Familien die weniger stringenten Bethesda-Kriterien erfüllen, ergibt sich bei etwa 30% der Patienten eine Mikrosatelliteninstabilität und somit ein konkreter Hinweis auf HNPCC. Die Erstfassung der klassischen Bethesda-Kriterien wurde 2004 revidiert (Anlage 3) [549].

Das allgemeine Tumorrisiko von HNPCC-Anlageträgern wird mit 80 bis 90% angegeben, wobei das KRK die mit Abstand häufigste Tumorentität darstellt. KRK treten im Rahmen eines HNPCC im Mittel im 44. Lebensjahr auf, vor dem 25. Lebensjahr sind kolorektale Karzinome bei HNPCC sehr selten. Das kumulative Lebenszeitrisiko eines HNPCC-Anlageträgers für ein KRK beträgt 60 bis 80%.

Das Endometriumkarzinom ist nach dem KRK der zweithäufigste Tumor bei HNPCC. Das Lebenszeitrisiko für weibliche Anlageträgerinnen ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, beträgt 40 bis 60% bei einem medianen Erkrankungsalter zwischen 46 und

48 Jahren. Karzinome des Ovars treten bei 3 bis 12% aller Anlageträgerinnen auf. Magenkarzinome kommen bei 2 bis 13% der HNPCC-Patienten vor und treten durchschnittlich im Alter von 51 bis 56 Jahren auf. Vorwiegend handelt es sich dabei um Karzinome vom intestinalen Typ. Das kumulative Lebenszeitrisiko für Dünndarmkarzinome im Rahmen eines HNPCC beträgt ein bis vier Prozent. Bei etwa 35% der Fälle ist das HNPCC-assoziierte Dünndarmkarzinom im Duodenum lokalisiert. Das Risiko scheint bei Anlageträgern mit einer MLH1-Mutation höher zu sein als für Patienten mit einer MSH2-Mutation. Karzinome der oberen ableitenden Harnwege (Ureter/Nierenbecken) treten häufig als Zweit- oder Drittkarzinome auf. Das mittlere Erkrankungsalter für diese Tumoren wird mit 50 bis 63 Jahren angegeben. Das Lebenszeitrisiko wird mit 1–12% angegeben und scheint insbesondere bei Patienten mit einer MSH2-Mutation erhöht zu sein. In einigen Familien wurde eine Häufung von Urothelkarzinomen beobachtet. Demgegenüber scheinen Nierenzell- und Blasenkarzinome bei HNPCC im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht signifikant häufiger aufzutreten [11, 12, 460, 501, 557, 559, 570].

Das Lebenszeitrisiko für biliäre Tumoren ist bei HNPCC erhöht, aber doch insgesamt relativ gering. Pankreaskarzinome werden dagegen im Rahmen eines HNPCC nicht signifikant häufiger als in der Allgemeinbevölkerung beobachtet. Für Hirntumoren besteht bei HNPCC ein leicht erhöhtes Risiko, histologisch handelt es sich dabei überwiegend um Astrozytome und Glioblastome. Das mediane Erkrankungsalter wird mit 40 bis 54 Jahren angegeben [11, 556, 557]. Beim Muir-Torre-Syndrom handelt es sich um eine seltene phänotypische Variante des HNPCC, bei der neben den bereits genannten HNPCC-Tumoren vor allem Talgdrüsenadenome oder -karzinome auftreten [304].

Patienten mit hamartomatösen Polyposis-Syndromen

Zu den hamartomatösen Polyposis-Syndromen zählen das Peutz-Jeghers-Syndrom, die juvenile Polyposis coli und das Cowden-Syndrom. Diese Erkrankungen sind sehr selten (ihr Anteil an allen KRK beträgt unter einem Promille). Anlageträger haben ein erhöhtes Risiko sowohl für kolorektale Karzinome als auch für andere intestinale und extraintestinale Tumoren (Magen, Mamma, etc.). Evidenzstärke: 2 a

Anmerkungen

Die Differenzialdiagnose der hamartomatösen Polyposis-Syndrome kann in Einzelfällen sehr schwierig sein und erfordert das interdisziplinäre Zusammenwirken von Gastroenterologen, Chirurgen, Pathologen, Radiologen und anderen klinischen Fachdisziplinen. Die Diagnose und klinische Betreuung der Patienten sollte daher in Abstimmung und Zusammenarbeit mit Zentren erfolgen, die Erfahrung mit diesen Syndromen haben.

Das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung, die durch das Auftreten von hamartomatösen Polypen des Gastrointestinaltraktes und mukokutanen Melaninpigmentierungen, die vor allem perioral auffällig sind, charakterisiert ist. Ursächlich sind Keimbahnmutationen des STK11/LKB1-Gens. Beim PJS muss für eine Reihe von intestinalen und extraintestinalen Tumoren von einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko ausgegangen werden [64, 82, 167, 193, 247, 442, 513]. Neben dem KRK ist anhand einer neueren Metaanalyse der

publizierten Literatur insbesondere auch das Risiko für Karzinome des Magens, Dünndarms, Pankreas, Mamma, Ovar und Uterus erhöht [191]. Das kumulative Lebenszeitrisko für einen malignen Tumor beträgt demnach etwa 90%, das KRK-Risiko beläuft sich auf 39%. Die Tumoren werden meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr diagnostiziert [191].

Der Verdacht auf eine autosomal-dominant erbliche familiäre juvenile Polyposis coli (FJP) besteht bei der Diagnose von fünf oder mehr juvenilen Polypen im Kolon, Nachweis von extrakolischen juvenilen Polypen oder bei Nachweis eines juvenilen Polypen bei entsprechender positiver Familienanamnese. Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines KRK beträgt 17 bis 68%. Daneben ist möglicherweise das Risiko für Magen- und Pankreaskarzinome erhöht [109, 126, 267, 477, 569].

Beim autosomal-dominant vererbten Cowden-Syndrom ist insbesondere das Risiko für Mamma- und Schilddrüsenkarzinome erhöht, während das Risiko für gastrointestinale Tumoren nicht erhöht zu sein scheint. Das Ruvalcaba-Myhre-Smith-Syndrom scheint eine Variante des Cowden-Syndroms zu sein. Beide Syndrome sind mit Keimbahnmutationen des PTEN-Gens assoziiert.

Kürzlich wurden das Hereditary mixed polyposis-Syndrom und das hyperplastische Polyposis-Syndrom eingehender beschrieben und mit einem erhöhten KRK-Risiko in Verbindung gebracht [263, 268, 322, 445, 470]. Beide Erkrankungen sind jedoch sehr selten, so dass die bisherigen Erkenntnisse über phänotypische Ausprägungen in Bezug auf Tumorrisiken nur bedingt aussagekräftig sind.

Vorsorge – familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Empfehlung

Verwandte eines FAP-Patienten, die aufgrund des Stammbaums (autosomal dominanter Erbgang) als Mutationsträger in Betracht kommen, werden als Risikopersonen bezeichnet. Bei diesen sollte ab dem 10. Lebensjahr im Anschluss an eine humangenetische Beratung der Familie eine prädiktive molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Wurde die Mutation bei Risikopersonen (Kinder von einem Elternteil mit FAP oder Geschwister von FAP-Patienten) ausgeschlossen, ist eine spezifische gesonderte Vorsorge nicht mehr notwendig.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 c, starker Konsens

Risikopersonen, bei denen die Mutation bestätigt oder nicht ausgeschlossen werden konnte, sollten spätestens ab dem 10. Lebensjahr jährlich rektosigmoidoskopiert werden. Bei Nachweis von Adenomen muss eine komplette Koloskopie erfolgen und bis zur Proktokolektomie jährlich wiederholt werden (s. u.).

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Anmerkungen

Die humangenetische Beratung erfolgt bei Minderjährigen gemeinsam mit den Erziehungsberechtigten. Die Einleitung der humangenetischen Diagnostik vor dem 10. Lebensjahr ist selten notwendig, da kolorektale Karzinome bei FAP-Anlageträgern vor dem 15. Lebensjahr sehr selten sind [104]. Die molekulargenetische

Untersuchung kann mittels direkter (Mutationsnachweis im APC-Gen) oder indirekter (Nachweis der Vererbung ursächlichen Mutation durch Kopplungsanalyse) Genotypisierung erfolgen. Eine prädiktive Testung kann nur bei zuvor identifizierter pathogener Keimbahnmutation bei einem betroffenen Familienmitglied erfolgen und muss in eine humangenetische Beratung eingebettet sein [9]. Ein Mutationsnachweis gelingt bei ca. 70% der Patienten. Bei Vorhandensein von mindestens zwei Betroffenen in der Familie kann die Vererbung des für die FAP verantwortlichen Gendefekts indirekt über die Vererbung benachbarter polymorpher Marker nachgewiesen werden (Kopplungsanalyse). Mit beiden Methoden zusammengenommen gelingt die molekulargenetische Diagnostik bei über 90% der Betroffenen. Als weitere Methode zur Identifizierung von Genträgern kann in vielen Familien eine Augenhintergrundspiegelung durchgeführt werden. Die Augenhintergrundspiegelung zur Identifizierung einer kongenitalen Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) hat durch die prädiktive DNA-Testung jedoch an Bedeutung verloren.

Bei der klassischen FAP werden immer auch Polypen im Rektum und Sigma beobachtet. Sind Rektumpolypen nachgewiesen worden, so können weiter proximal weitere Adenome oder sogar Karzinome vorhanden sein. In diesem Falle schließt sich kurzfristig eine komplette Koloskopie an, die, je nach Befund, in mindestens jährlichen Abständen wiederholt werden sollte. In Familien, in denen eine genetische Testung nicht durchgeführt wurde oder nicht aussagekräftig war, ist allen Risikopersonen die endoskopische Vorsorge ab dem 10. Lebensjahr zu empfehlen [104, 292, 579]. Im Einzelfall ist bei bestimmten Mutationen, früher Karzinommanifestation in der Familie oder assoziierten Symptomen, der Beginn der Vorsorge bereits zu einem früheren Zeitpunkt in Erwägung zu ziehen.

Empfehlung

Patienten mit klassischer FAP sollten prophylaktisch – wann immer möglich kontinenzerhaltend – proktokolektomiert werden, wenn vertretbar erst nach Abschluss der Pubertät.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 c, starker Konsens

Nach einer Operation ist eine Pouchoskopie jährlich, bei Patienten mit erhaltenem Rektumstumpf eine Rektoskopie alle 4 Monate erforderlich.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 a, starker Konsens

Anmerkungen

Die rechtzeitige Proktokolektomie ist zur Verhinderung des kolorektalen Karzinoms entscheidend [57, 80, 183, 232, 558]. Als Orientierung ist ein Operationszeitpunkt zwischen Abschluss der Pubertät und dem 20. Lebensjahr für eine prophylaktische Proktokolektomie anzustreben. Der OP-Zeitpunkt muss sich jedoch individuell nach Alter, Anamnese und endoskopischem/histologischem Befund (Zahl der Polypen und Dysplasiegrad) richten [80, 159, 558]. Nach der Beobachtung zum natürlichen Verlauf der FAP entsteht das Karzinom im Median im 36. Lebensjahr [79]. Mit dem Patienten sollte das mögliche Belassen eines Rektumstumpfes diskutiert werden (ileorektale Anastomose, IRA). Hierbei ist zu beachten, dass nach Kolektomie mit Belassung des Rektums das Risiko der Entstehung eines Rektumstumpfkarcinoms ca. 13% nach 25 Jahren beträgt [118], wäh-

rend die Langzeitprognose nach IPAA (ileo-pouchanal Anastomose) bessere Langzeitergebnisse hinsichtlich der Karzinomprophylaxe aufweist [102, 404, 416, 552]. Aus diesem Grunde wird bei der klassischen FAP die Proktokolektomie mit IPAA empfohlen. Die Operation sollte in entsprechend erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Die Durchführung einer Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma kann heute größtenteils vermieden werden. Nutzen und Risiko einer laparoskopischen Proktokolektomie können bisher nicht abschließend beurteilt werden.

Da einige Patienten Polypen im Bereich des Pouches nahe der ileoanal Anastomose entwickeln, die maligne entarten können, wird postoperativ eine jährliche Pouchoskopie empfohlen. Im Falle, dass keine Proktokolektomie durchgeführt wurde, ist die vier- bis sechsmonatliche Kontrolle des Rektumstumpfes erforderlich, ggf. mit Abtragung neu auftretender Polypen. Die Datenlage zur Effektivität der Beeinflussung des Polypenwachstums mit dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum Sulindac ist widersprüchlich [116, 192, 194, 312, 329, 588]. Es ist nicht sicher, ob der selektive COX2-Hemmer Celecoxib, der zu einer Reduktion rektaler Adenome führte [517], auch das Risiko der Karzinomentstehung bei diesen Patienten senkt.

Empfehlung

Eine ÖGD mit besonderer Inspektion der Papillenregion sollte spätestens ab dem 30. Lebensjahr alle drei Jahre durchgeführt werden. Das Intervall sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad vorhandener Adenome auf bis zu einem Jahr verkürzt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Weitere extrakolische Manifestationen müssen bei der Vorsorge beachtet werden. Es sollte daher eine jährliche Sonographie des Abdomens und der Schilddrüse ab dem 10. Lebensjahr erfolgen.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Anmerkungen

Das Lebenszeitrisiko, Duodenalpolypen zu entwickeln, beträgt für FAP-Patienten zwischen 80 und 90% [105, 514]. Weniger als 10% der Patienten weisen Magenadenome auf, etwa 30% Drüsenkörperzysten des Magens. Hinsichtlich der Ausprägung der Duodenal-Polyposis sollte die Spigelman-Klassifikation (siehe Tab. 1) herangezogen werden [514]. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit schwerer Adenomatosis des Duodenum liegt bei 43 (Range 24–65) Jahren [120]. Insgesamt scheint das Wachstumsverhalten der Duodenaladenome langsamer als das von kolorektalen Adenomen zu sein [83, 363] und hängt mehr vom zunehmenden Alter (> 40 Jahre zunehmend) als vom initialen Stadium ab [380]. Der Mutationsort (Codon 279–1309) scheint mit dem Schweregrad der Polyposis im Duodenum zu korrelieren, nicht aber mit der Wahrscheinlichkeit, dass sich hochgradige Dysplasien entwickeln [479, 480]. Das Lebenszeitrisiko für ein Duodenalkarzinom beträgt für Patienten mit FAP zwischen 3 und 4% [554] und ist somit bis zu 300-fach höher als in der Normalbevölkerung [274]. Das Risiko, dass bereits ein invasives Karzinom vorliegt, richtet sich nach der Ausprägung der Duodenalpolyposis. So liegt das Risiko für ein invasives Karzinom bei Spigelman II und III bei jeweils 2%, demgegenüber bei Spigelman IV bei 36% [212].

Tab. 1 Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis (nach [514])

	Punktezah		
	1	2	3
Anzahl der Polypen	1–4	5–20	>20
Polypengröße (mm)	1–4	5–10	>10
Histologie	tubulär	tubulovillös	villös
intraepitheliale Neoplasie	niedriggradig	mittelgradig	hochgradig

Sinn einer endoskopischen Überwachung kann nicht die Entfernung sämtlicher Polypen sein, sondern muss auf die Entdeckung von Neoplasien ausgerichtet sein. Ist eine endoskopische Kontrolle der Duodenalpolypen durch Biospsie und/oder Polypektomie zu erreichen, ist dies selbstverständlich anzustreben [396]. Für die Mehrzahl der FAP-Patienten scheint ein Untersuchungsintervall von 3 Jahren ausreichend [84]. Aufgrund des hohen Karzinomrisikos im Spigelman-Stadium IV muss hier ein chirurgisches Vorgehen empfohlen werden, wobei der pankreaserhaltenden Duodenektomie, auch aufgrund der geringeren Morbiditätsrate, gegenüber der Pankreatikoduodenektomie der Vorzug zu geben ist [275]. Die operative Duodenotomie und Polypektomie kann wegen der hohen Rezidivrate nicht empfohlen werden [120, 231]. Prinzipiell lässt sich auch nach extensivem chirurgischen Vorgehen das Wiederauftreten von Adenomen nicht verhindern [120]. Auch ist derzeit nicht klar, ob die regelmäßige Vorsorgeuntersuchung des Duodenum lebensverlängernd ist [554].

Zusammenfassend erscheint das folgende Überwachungsprogramm sinnvoll, wobei es sicherlich jeweils der individuellen Situation angepasst werden sollte: Spigelman I: Kontrolle alle 3 Jahre, gegebenenfalls Polypektomie, Spigelman II ≤ 40 Jahre: Kontrolle alle 3 Jahre, gegebenenfalls Polypektomie, Spigelman II > 40 Jahre und Spigelman III: Kontrolle jährlich, gegebenenfalls Polypektomie, Spigelman IV: Operation.

Etwa 1 bis 2% aller Patienten mit einer FAP entwickeln ein Schilddrüsenkarzinom. Das Risiko ist vor allem für weibliche Anlageträger erhöht. Die Diagnose erfolgt meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr [157, 221, 346, 542]. Daher wird ab dem 10. Lebensjahr in jährlichen Intervallen eine Schilddrüsen-Sonographie empfohlen.

Desmoidtumoren treten bei bis zu 30% aller Patienten mit einer FAP auf. Aus diesem Grunde wird ab dem 10. Lebensjahr eine jährliche Abdomen-Sonographie empfohlen. Neben einer klaren Geno-/Phänotyp-Korrelation (APC-Mutation Kodon > 1300) [59, 510] wird ein chirurgisches Trauma als Triggerfaktor angesehen. Etwa 50% der Desmoide treten intraabdominell und hier vor allem mesenterial auf und verursachen durch das lokal infiltrative Wachstum oft erhebliche Probleme. Aus diesem Grunde ist insbesondere bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese oder einer distalen APC-Mutation vor einer Proktokolektomie auf das Vorhandensein von Desmoiden zu achten und die Indikation für eine Proktokolektomie möglichst spät zu stellen.

Das Hepatoblastom ist eine sehr seltene Manifestation einer FAP. Weniger als 0,5% aller Kinder von FAP-Patienten entwickeln fast ausschließlich vor dem 10. Lebensjahr ein Hepatoblastom [253]. Dabei scheint das Risiko für Jungen höher zu sein. In einem Teil der Fälle gibt es eine positive Familienanamnese [536]. Aufgrund der Seltenheit und der unklaren Datenlage, ob durch ein Screening die Prognose von Hepatoblastompatienten verbessert werden kann, wird ein Screening nicht empfohlen.

Empfehlung

Eine allgemeingültige Empfehlung zur Behandlung von Adenomen im oberen Gastrointestinaltrakt kann derzeit nicht gegeben werden. Dies gilt auch für die Gabe von Cox-2-Hemmern.

Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Attenuierte FAP

Empfehlung

Ein Patient mit einer attenuierten FAP sollte in Abhängigkeit von Alter, Polypenzahl und histologischem Befund therapiert werden. Bei endoskopisch nicht beherrschbarer Polyposis ist eine Kolektomie indiziert. Patienten, die nicht kolektomiert sind, müssen zeitlich jedes Jahr koloskopiert werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Risikopersonen aus Familien mit attenuierter FAP sollten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung im Alter von 15 Jahren erstmals koloskopiert werden. Finden sich keine Polypen, sollten diese Personen ab dem 20. Lebensjahr jährlich koloskopiert werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Anmerkungen

Bei Patienten mit einer attenuierten FAP treten Polypen oft deutlich später und seltener auf als bei der klassischen FAP. Die Diagnose eines KRK in der Adoleszenz wurde kasuistisch berichtet [364]. Die Polypen sind häufig im rechtsseitigen Kolon lokalisiert. Aus diesem Grunde muss eine komplette Koloskopie zur Früherkennung durchgeführt werden [243, 295, 344, 345]. Da die klinische Ausprägung stark variieren kann, ist die Therapieentscheidung individuell abzuwägen. Bei Patienten mit bestehender Operationsindikation, aber weniger als 5 Rektumpolypen, ist unter Umständen eine ileorektale Anastomose mit Belassen eines Rektumstumpfes vertretbar. Da extrakolische Manifestationen genau wie bei der klassischen FAP auftreten können [250, 323, 611], gelten diesbezüglich die Empfehlungen für die klassische FAP. Bis zu welchem Alter Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopersonen mit unauffälligem endoskopischen Befund fortgeführt werden sollen, ist aufgrund der Datenlage derzeit unklar.

Hereditäres Non-Polyposis-Coli-Kolonkarzinom (HNPCC)

Empfehlung

a) *Risikopersonen ist ab dem 18. Lebensjahr eine genetische Beratung zu empfehlen. Sobald die krankheitsverursachende Mutation in der betreffenden Familie bekannt ist, sollte diese bei den Risikopersonen untersucht werden.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 c, starker Konsens

b) *Wenn die krankheitsverursachende Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, gelten die allgemeinen Krebsvorsorgemaßnahmen.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 c, starker Konsens

Anmerkungen

Die Anlageträger für ein HNPCC haben Mutationen in sog. Mismatch-Repair-Genen. Bislang konnten Keimbahnmutationen in 6 verschiedenen Genen nachgewiesen werden: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS1* und *MLH3*. Die Bedeutung von Mutationen in den Genen *PMS1* und *MLH3* ist bisher nicht abschließend geklärt. Fast 90% der bislang identifizierten Mutationen liegen in den Genen *MSH2* und *MLH1* [413], etwa 10% im *MSH6*-Gen. Eine prädiktive genetische Untersuchung darf erst nach human-genetischer Beratung durchgeführt werden [9]. Eine prädiktive Testung ist nur möglich, wenn in der Familie bereits bei einem erkrankten Mitglied eine zweifelsfrei pathogene Mutation nachgewiesen wurde. Der Nachweis von Polymorphismen oder Mutationen mit unklarer pathogener Bedeutung eignet sich nicht als Grundlage für eine prädiktive genetische Diagnostik.

Empfehlung

Risikopersonen für ein HNPCC sollten ab dem 25. Lebensjahr jährlich komplett koloskopiert werden (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 a, Konsens), in jedem Fall 5 Jahre vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie (Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, Konsens).

Anmerkungen

Kolonkarzinome bei HNPCC-Patienten treten im Median im 44. Lebensjahr auf. Mehr als 50% dieser Karzinome befinden sich im rechtsseitigen Kolon [10]. Aus diesem Grunde reicht eine Rektoskopie bzw. Rektosigmoidoskopie als Vorsorgeuntersuchung nicht aus. Eine prospektive Studie konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität und auch Inzidenz von KRK um mehr als jeweils 60% bei dreijährlichen Untersuchungsintervallen nachweisen [266]. Aufgrund einer beschleunigten Tumorprogression mit Intervallkarzinomen bei etwa 4% aller Patienten bei zwei- bis dreijährlichen Untersuchungsabständen wird ein jährliches Intervall empfohlen [121, 266]. Die Stadienverteilung und damit auch Prognose HNPCC-assoziiierter kolorektaler Karzinome, die im Rahmen eines Vorsorgeprogramms entdeckt werden, ist signifikant günstiger als die symptomatischer Patienten [447]. Daten zu einer medikamentösen Chemoprävention des KRK-Risikos bei HNPCC liegen bisher nicht vor. Eine medikamentöse Chemoprävention außerhalb von Studien kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

Empfehlung

a) *Bei weiblichen Risikopersonen und Mutationsträgerinnen sollte ab dem 25. Lebensjahr zusätzlich zur jährlichen gynäkologischen Untersuchung ein transvaginaler Ultraschall im Hinblick auf Endometrium- und Ovarialkarzinome durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

b) *Wenn in der Familie ein Magenkarzinom aufgetreten ist, sollte ab dem 25. Lebensjahr jährlich eine ÖGD vorgenommen werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

c) *Bei allen Risikopersonen und Mutationsträgern sollte ab dem 25. Lebensjahr zusätzlich eine jährliche Oberbauchsonographie durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, starker Konsens

Anmerkungen

Diese Empfehlungen ergeben sich aus dem natürlichen Verlauf des HNPCC (s. oben). Bei Anlageträgerinnen beträgt das Risiko, bis zum 70. Lebensjahr ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, 40 bis 60%, für ein Ovarialkarzinom 3 bis 12% [12, 557]. Bislang gibt es bei HNPCC nur eine prospektive Studie zur Effizienz der gynäkologischen Vorsorge im Hinblick auf Endometriumkarzinome [132]. Im Rahmen dieser Studie konnte kein Nutzen eines Screenings nachgewiesen werden. Jedoch weist die Studie erhebliche methodische Schwächen insbesondere hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit und der Altersstruktur der Patienten auf und kann daher nicht als Gegenargument für ein Screening herangezogen werden.

Von einzelnen Gruppen werden auch eine Aspirationszytologie oder eine Hysteroskopie zur Früherkennung des HNPCC-assoziierten Endometriumkarzinoms diskutiert und empfohlen [301, 342, 343, 594]. Daten zur Früherkennung von Ovarialkarzinomen bei HNPCC durch Screening- und Kontrolluntersuchungen liegen weder prospektiv noch retrospektiv vor. Aufgrund der relativ guten Prognose von HNPCC-assoziierten Endometriumkarzinomen wird eine prophylaktische Hysterektomie nicht allgemein empfohlen [67]. Eine prophylaktische Adnektomie kann bei einem Lebenszeitrisko von 2 bis 13% ebenfalls nicht allgemein empfohlen werden. Beide Eingriffe können jedoch individuell durchaus indiziert sein. Diese Option ist insbesondere bei postmenopausalen Anlageträgerinnen (oder bei abgeschlossener Familienplanung) mit der Patientin zu diskutieren. Daten zu einer medikamentösen Chemoprävention insbesondere des Ovarialkarzinomrisikos bei HNPCC liegen bisher nicht vor. Eine medikamentöse Chemoprävention außerhalb von Studien kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

Die Effektivität einer Früherkennungsgastroskopie ist bisher nur unzureichend untersucht. Bei der einzigen prospektiven Studie zur Effektivität der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) bei HNPCC konnte ein Nutzen nicht belegt werden [448]. Die Studie weist allerdings erhebliche methodische Schwächen insbesondere hinsichtlich der Patientenzahl, Altersstruktur und Nachbeobachtungszeit auf. Angesichts der Tatsache, dass 35% aller Dünndarmkarzinome bei HNPCC im Duodenum lokalisiert sind [460], sollte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) immer bis zum Treitz'schen Band erfolgen.

Wegen des erhöhten Risikos für Urothelkarzinome und hepato-biliäre Karzinome sollte jährlich eine Oberbauchsonographie durchgeführt werden. Der Nutzen einer urinzytologischen Untersuchung ist nicht belegt und wird nicht mehr allgemein empfohlen. Sie mag sinnvoll sein bei positiver Familienanamnese und Anlageträgern mit einer MSH2-Mutation, da das Risiko hier signifikant höher ist [557].

Empfehlung

Die koloskopische Überwachung des Patienten nach onkologischer Resektion muss zusätzlich zur üblichen Nachsorge auch postoperativ nach dem gleichen Muster wie vor der Operation fortgesetzt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2a, starker Konsens

Eine prophylaktische Kolektomie bzw. Proktokolektomie kann derzeit nicht empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, starker Konsens

Anmerkungen

Da durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen Karzinome bei fast allen Patienten im Stadium UICC I/II oder sogar als prä-maligne Adenome entdeckt werden [121, 266] und die Penetranz unvollständig ist, kann eine prophylaktische Kolektomie bzw. Proktokolektomie derzeit nicht empfohlen werden.

Bei Nachweis eines Karzinoms werden die Patienten nach tumorchirurgischen Gesichtspunkten operiert (s. auch Themenkomplex V). Das Risiko eines kolorektalen Karzinoms im verbliebenen Dickdarm und das Risiko von extrakolischen Neoplasien bleibt jedoch deutlich erhöht, so dass diese Patienten einer intensiven postoperativen Nachsorge zugeführt werden müssen. In dieser sollte die Tumornachsorge für sporadische KKR mit dem HNPCC-spezifischen Früherkennungsprogramm für KKR und extrakolische Tumoren kombiniert werden. Ob eine erweiterte prophylaktische Resektion zur Prophylaxe metachroner KKR einer engmaschigen Überwachung überlegen ist, ist derzeit unklar und wird durch eine laufende prospektive randomisierte Studie geprüft.

Hamartomatöse Polyposis-Syndrome**Empfehlung**

Generelle Überwachungsempfehlungen können wegen der spärlichen Datenlage nicht gegeben werden. Die Überwachung der Patienten und Risikopersonen sollte in Zusammenarbeit mit einem ausgewiesenen Zentrum durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, starker Konsens

Anmerkungen

Aufgrund der Seltenheit der Krankheitsbilder können derzeit noch keine generellen Überwachungsempfehlungen gegeben werden. Die meisten Studien sind retrospektiv und umfassen kleine Fallzahlen. Nach diesen Studien ist das relative Risiko eines Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms deutlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (s. oben). Darüber hinaus ist das Risiko für eine Reihe von weiteren Tumoren signifikant erhöht. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes sollten diese Patienten in enger Abstimmung mit erfahrenen Zentren behandelt werden. Neben der intestinalen und extraintestinalen Karzinomfrüherkennung stehen jedoch auch insbesondere die Vermeidung und rechtzeitige Erkennung benignen intestinaler Komplikationen wie Blutung, Anämie, Obstruktion und Invagination von Polypen bereits in jungen Jahren im Vordergrund. Aus diesem Grund sollte eine bildgebende Diagnostik des gesamten Gastrointestinaltraktes bereits ab dem etwa 10. Lebensjahr erfolgen.

Auch bei Patienten mit einer juvenilen Polyposis sollte wegen des erhöhten Risikos für KKR und Magenkarzinome und zur Vermeidung und Früherkennung benignen Komplikationen bereits frühzeitig eine bildgebende Diagnostik des gesamten Gastrointestinaltraktes erfolgen.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Risikogruppen

Colitis ulcerosa

Patienten mit Colitis ulcerosa weisen ein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom auf. Das Risiko ist abhängig von Ausdehnung, Manifestationsalter und Dauer der Erkrankung sowie dem Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis [114, 146, 217, 338, 357, 401].

Evidenzstärke: 2 a

Anmerkungen

Die Mehrzahl der Studien zeigt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines KRK [146, 217]. In einer Metaanalyse betrug das kumulative Karzinomrisiko bei Pankolitis 2 % nach 10 Jahren, 9 % nach 20 Jahren und 18 % nach 30 Jahren [140]. Lediglich in einer dänischen Studie mit hoher Kolektomieerate fand sich keine erhöhte Inzidenz kolorektaler Karzinome [314]. Eine Metaanalyse konnte die Bedeutung der primär sklerosierenden Cholangitis als Risikofaktor für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei Colitis-ulcerosa-Patienten bestätigen [505]. Ebenso konnte in zwei Fall-Kontroll-Studien ein erhöhtes KRK-Risiko für Kolitispatienten mit Angehörigen mit KRK gezeigt werden [138, 400].

Die Colitis-ulcerosa-assoziierte intraepitheliale Neoplasie (insbesondere die DALM) sollte anhand makroskopischer und mikroskopischer Kriterien von sporadischen Adenomen mit intraepithelialen Neoplasien abgegrenzt werden [563].

Unter DALM (Dysplasia associated lesion or mass) versteht man laut Definition der WHO [220] eine High-grade-Läsion, die in 40 % der Fälle bereits mit einem invasiven Karzinom einhergeht.

Morbus Crohn

Beim Morbus Crohn ist ebenfalls von einem erhöhten kolorektalen Karzinomrisiko auszugehen, dieses ist jedoch im Vergleich zur Colitis ulcerosa noch unzureichend charakterisiert, möglicherweise aber geringer. Es besteht ein erhöhtes Dünndarmkarzinomrisiko.

Evidenzstärke: 2 a

Anmerkungen

Die Datenlage zum M. Crohn ist spärlich und teilweise uneinheitlich [34, 54, 61, 145, 211, 419]. So schwanken die Angaben zum kolorektalen Karzinomrisiko zwischen keinem und einem 3,5- bis 7fach erhöhten Karzinomrisiko. Die Aussagekraft der meisten Studien zum kolorektalen Karzinomrisiko beim Morbus Crohn ist durch zu geringe Fallzahlen eingeschränkt. Für die Studien, die keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhten kolorektalen Karzinomrisiko und einem Morbus Crohn beobachtet haben [61, 196], ist kritisch anzumerken, dass durchweg methodische Schwächen die Aussage relativieren. So war der Anteil von Crohn-Patienten mit einem Kolonbefall zu gering bzw. mit ausgedehnten Kolonresektionen zu hoch und/oder die Verlaufsbeobachtung zu kurz.

Andere entzündliche Dickdarmerkrankungen

Ein erhöhtes kolorektales Karzinomrisiko auf dem Boden anderer entzündlicher Dickdarmerkrankungen ist nicht belegt.

Evidenzstärke: 5

Anmerkungen

Hinweise über ein ca. 1,8fach erhöhtes linksseitiges Karzinomrisiko sowie über eine Wnt-2-Gen-Überexpression bei Patienten mit Divertikulitis [516, 562] können weiterhin nicht als abgesichert gelten. Bei kollagener Kolitis gibt es nur kasuistische Hinweise auf ein gesteigertes Risiko [65].

Primärprävention

Empfehlung

Aminosalicylate können zur Prophylaxe des kolorektalen Karzinoms bei Colitis ulcerosa eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b, Konsens

Anmerkungen

Prospektive Studien zum Einsatz von Aminosalicylaten zur Karzinomprophylaxe liegen nicht vor. In mehreren Fall-Kontroll-Studien ging eine 5-ASA-Therapie mit einer gesenkten Karzinomentstehung einher [39, 138, 429]. In einer Kohortenstudie war das Risiko ein KRK zu entwickeln für Patienten mit langjähriger Aminosalicylattherapie signifikant verringert [379]. Eine Dauergabe von Aminosalicylaten scheint demnach das KRK-Risiko zu senken. Eine Fortführung der Aminosalicylattherapie zur Karzinomprophylaxe sollte mit dem Patienten individuell anhand vorliegender Risikofaktoren besprochen werden. Sie ersetzt nicht die Notwendigkeit einer regelmäßigen endoskopischen Überwachung.

Bei Colitis-ulcerosa-Patienten mit zusätzlich vorliegender PSC scheint eine Ursodeoxycholsäure-Therapie (UDCA) einen protektiven Effekt auf die kolorektale Neoplasieentstehung zu besitzen [417].

Folsäure besitzt möglicherweise einen protektiven Effekt bei Patienten mit CU [315], weitere Studien sind jedoch erforderlich.

Vorsorge – Colitis ulcerosa

Empfehlung

Bei Patienten mit Pancolitis ulcerosa, die > 8 Jahre besteht, oder linksseitiger Kolitis, die > 15 Jahre besteht, soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien (mindestens 4 Biopsien alle 10 cm) jährlich erfolgen.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b, Konsens

Anmerkungen

Die Mortalität an kolorektalen Karzinomen kann bei Kolitispatienten durch regelmäßige koloskopische Überwachung offenbar signifikant gesenkt werden [101, 113, 281]. Stufenbiopsien sollten hierbei möglichst in der Remission gewonnen werden, da die histomorphologische Abgrenzung von entzündlichen gegenüber low-grade intraepithelialen neoplastischen Veränderungen schwierig sein kann. Es sind mindestens 4 Biopsien im Abstand von 10–12 cm, insgesamt mindestens 40–50 Biopsien zu entnehmen. Die Biopsien sollen aus allen makroskopisch auffälligen Arealen, aber auch aus makroskopisch unauffälliger Schleimhaut erfolgen. Aus einer Studie konnte abgeleitet werden, dass bei Entnahme von 33 Biopsien pro Koloskopie eine 90%ige Sicherheit in Bezug auf Vorliegen von intraepithelialen Neoplasien vorliegt, bei Entnahme von 56 Biopsien steigt die Sicherheit auf 95 % [471].

Empfehlung

Bei eindeutiger und durch eine unabhängige zweite Pathologenbefundung bestätigter hochgradiger intraepithelialer Neoplasie in flacher nicht entzündeter Schleimhaut ist dem Patienten die elektive, kontinenserhaltende Proktokolektomie zu empfehlen.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Beim Nachweis einer high-grade intraepithelialen Neoplasie und deren Bestätigung durch einen unabhängigen Pathologen sollte aufgrund des deutlich erhöhten Karzinomrisikos dem Patienten eine Proktokolektomie empfohlen werden [55]. Zum Vorgehen beim Nachweis von low-grade intraepithelialen Neoplasien ist die Datenlage nicht eindeutig. Während in einigen Studien ein häufiger Progress in fortgeschrittene neoplastische Läsionen gezeigt werden konnte [547, 548], war dies in anderen Studien selten [49, 62]. Ein wesentliches Problem für die Beurteilung der Bedeutung der low-grade intraepithelialen Neoplasien stellt die geringe diagnostische Übereinstimmung selbst spezialisierter Pathologen dar [62, 128, 139]. Aufgrund der hinzugekommenen Daten wurde beschlossen, dass die generelle Empfehlung zur Proktokolektomie bei Nachweis von low-grade intraepithelialen Neoplasien – entgegen der letzten Leitlinie – derzeit nicht mehr gegeben werden kann. Es sollte vielmehr eine Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie sowie eine Kontrollkoloskopie nach 3–6 Monaten erfolgen und das weitere Vorgehen individuell mit dem Patienten abgesprochen werden.

Beim Vorliegen von singulären intraepithelialen Neoplasien in adenomartigen Arealen erscheint bei fehlendem Nachweis von synchronen intraepithelialen Neoplasien in der umgebenden Mukosa eine Abtragung und engmaschige endoskopische Nachkontrolle ausreichend [148, 472].

Nach Proktokolektomie ist die Entwicklung von intraepithelialen Neoplasien bis hin zum Karzinom im Bereich des Pouches einzeln beschrieben [134]. Diese stellten die Grundlage für die Empfehlung einer regelmäßigen Pouchoskopie mit Biopsieentnahme dar. Das Risiko einer intraepithelialen Neoplasie-Entwicklung im Pouch nach Proktokolektomie erscheint jedoch äußerst gering [134, 234, 537], so dass der Stellenwert einer regelmäßigen Pouchoskopie zum Nachweis von intraepithelialen Neoplasien derzeit unklar ist.

Die v. a. in Skandinavien teilweise geübte prophylaktische Proktokolektomie nach langjähriger Pankolitis ohne vorher durchgeführte regelmäßige endoskopische Überwachung wird nicht empfohlen [436].

Erste Daten zum Einsatz der Chromoendoskopie in der Überwachung von Colitis-ulcerosa-Patienten sind vielversprechend [287], es sind jedoch weitere Studien erforderlich.

Morbus Crohn**Empfehlung**

Für Patienten mit Morbus Crohn kann zurzeit keine generelle Empfehlung zur endoskopischen Überwachung gegeben werden.

Evidenzstärke: 5

Anmerkungen

Da die endoskopische Diagnostik im Krankheitsverlauf bei jedem Patienten individuell zu planen und an aktuelle Problemstellungen anzupassen ist, andererseits aber keine Daten über die Wertigkeit einer endoskopischen Überwachung vorliegen, sind generelle Empfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt trotz des oben beschriebenen erhöhten Risikos für ein kolorektales Karzinom nicht möglich. Die Indikation zur Koloskopie (über die Screening-Empfehlungen für die Normalbevölkerung hinaus) wird somit nur von konkreten klinischen Fragestellungen im Rahmen der Grundkrankheit bestimmt.

Themenkomplex IV:**Durchführung und Polypenmanagement****Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik von Polypen und kolorektalen Karzinomen**

Die komplette Koloskopie stellt das Standardverfahren zur Detektion kolorektaler Karzinome und Polypen dar. Sie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KKR und von kolorektalen Polypen.

Evidenzstärke: 1 b

Anmerkungen

Die Koloskopie ist nach optimal gereinigtem Darm das Verfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Detektion kolorektaler Karzinome und Polypen und stellt deshalb das Standardverfahren dar. Im Vergleich zum Kolondoppelkontrasteinlauf und der virtuellen CT- oder MR-Endoskopie ermöglicht die Koloskopie zuverlässiger die Detektion kleiner und flacher Läsionen und ermöglicht darüber hinaus eine histologische Diagnostik und therapeutische Interventionen [271, 333, 423, 452, 583]. Aus diesen Gründen sollte bei einem positiven fäkalen Okkultbluttest (FOBT) oder zur Abklärung eines Tumorverdachts eine komplette Koloskopie durchgeführt werden. Zur Tumorklassifikation wird die Koloskopie bevorzugt, gegebenenfalls mit Röntgendokumentation [453]. Die Durchleuchtung ist dabei exakter als die endoskopische Bestimmung nach anatomischen Strukturen oder die Lokalisation mittels Diaphanoskopie. Eine Angabe in cm Gerätelänge ab ano sollte nur im Rektum und unteren Sigma erfolgen.

Bei unvollständiger Koloskopie muss eine Röntgenkontrastuntersuchung oder eine virtuelle Endoskopie angeschlossen werden.

Sigmoidoskopie versus Koloskopie**Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Zur Abklärung eines positiven FOBT-Testes bzw. eines Tumorverdachts wird die Koloskopie gefordert, da hiermit auch die rechtsseitig auftretenden Adenome und Karzinome erkannt werden. Wird initial eine Sigmoidoskopie durchgeführt, sollte beim

Nachweis neoplastischer (adenomatöser) Polypen eine komplette Koloskopie erfolgen [258, 332, 441, 450, 486, 497]. Bis auf eine Arbeit [567] zeigen alle weiteren Arbeiten, dass auch beim sigmoidoskopischen Nachweis von Adenomen < 5 mm und unabhängig von der Anzahl der Adenome eine vollständige Koloskopie durchgeführt werden sollte [441, 450].

Abhängigkeit der Diagnostik von der Histologie eines sigmoidoskopisch nachgewiesenen Polypen

Empfehlung

Da die Datenlage nicht einheitlich ist, wird beim Nachweis einzelner hyperplastischer Polypen im distalen Kolon keine komplette (hohe) Koloskopie empfohlen.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Bei hyperplastischen Polypen ist die Datenlage nicht einheitlich. Entsprechend einigen Arbeiten scheint auch bei hyperplastischen Polypen im Rektosigmoid das Risiko proximaler Adenome erhöht zu sein [258, 335]. Anderen Arbeiten [435, 454, 492, 603] entsprechend ist dieses Risiko jedoch nicht erhöht. Überwiegend wird keine weitere Diagnostik empfohlen.

Chromoendoskopie

Empfehlung

Zur besseren Abgrenzbarkeit flacher Adenome und kleiner De-novo-Karzinome kann die Chromoendoskopie mit Indigokarmin eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

Durch den Einsatz der Chromoendoskopie mit Indigokarmin gelingt eine bessere Abgrenzung flacher Adenome und früher Karzinome von der umgebenden gesunden Schleimhaut [74, 144, 288, 306, 307, 543]. Die Chromoendoskopie kann daher vor der endoskopischen Abtragung flacher Adenome eingesetzt werden. Ein Einsatz im Rahmen von Screeninguntersuchungen vor allem bei Risikopatienten (z.B. Colitis ulcerosa, HNPCC) bleibt derzeit noch wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Zoomendoskopie

Empfehlung

Die Durchführung der Zoomendoskopie im Rahmen der „pit-pattern“-Klassifikation kann aufgrund der vorliegenden Daten derzeit nicht empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

Eine Empfehlung zur Durchführung der Zoomendoskopie kann aufgrund der vorliegenden Daten derzeit nicht ausgesprochen werden, da die „pit pattern“-Spezifität für die Unterscheidung zwischen hyperplastischen und neoplastischen (adenomatösen) Polypen mit 75% nicht ausreichend ist. „pit pattern“ ersetzt nicht die Biopsie [144, 257, 307].

Schlingenektomie versus Zangenbiopsie

Empfehlung

Um eine repräsentative histologische Aussage zu erhalten und zur definitiven Therapie müssen Polypen > 5 mm vollständig durch Schlingenektomie oder chirurgisch abgetragen werden. Poly-

pen ≤ 5 mm sollten generell mit der Zange entfernt werden. Grundsätzlich sollten diagnostische Koloskopien nur dann durchgeführt werden, wenn in gleicher Sitzung die Möglichkeit zur Schlingenektomie besteht.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Diese Vorgehensweise wird weder von der Lokalisation noch von der Zahl der Polypen beeinflusst. Bei Polypen ≤ 5 mm sind Adenome mit invasivem Karzinom äußerst selten [68, 213, 402, 405, 572]. Bei Polypen > 5 mm ist die Biopsie von Adenomen nicht repräsentativ für die Gesamtläsion [32]. Beim bioptischen Nachweis eines Adenokarzinoms ist die Low-risk/High-risk-Situation nicht bestimmbar [86].

Polypektomiedurchführung

Empfehlung

Bei der Polypektomie müssen die Polypen einzeln unter Angabe der Lokalisation geborgen werden. Die histologische Befundung der Polypen erfolgt entsprechend den WHO-Kriterien [220] und mit einer Aussage zur Vollständigkeit der Abtragung.

Bei Karzinomnachweis muss der histologische Befund folgende Merkmale enthalten [124]:

- das Ausmaß der Tiefeninfiltration (pT-Kategorie),
- den histologischen Differenzierungsgrad (Grading),
- das Vorhandensein oder Fehlen von Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation)
- und die Beurteilung der Resektionsränder (R-Klassifikation) im Hinblick auf die lokale Entfernung im Gesunden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Im Hinblick auf weitere therapeutische Konsequenzen bei komplett entfernten pT1-Karzinomen sollte eine zusammenfassende Klassifikation in „Low-risk“ (G1, G2 und keine Lymphgefäßinvasion) oder „High-risk“ (G3, G4 und/oder Lymphgefäßinvasion) erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Voraussetzung und Limitierung für die endoskopische Schlingenektomie großer Polypen ist die Erfahrung des Therapeuten. So sind in diesen Fällen die Polypengröße, die Wuchsform, die Lokalisation, der Allgemeinzustand des Patienten sowie das erhöhte Perforationsrisiko im proximalen Kolon untersucherabhängig zu berücksichtigen [251, 393, 444, 571, 573]. Flache Läsionen können durch eine endoskopische Mukosaresektion, in der Regel nach Unterspritzung mit z.B. NaCl, entfernt werden [251, 280, 305].

Unabhängige Faktoren bezüglich des Perforationsrisikos sind Polypengrößen über 1 cm sowie die Lokalisation im rechten Kolon, bezüglich des Blutungsrisikos lediglich die Polypengröße > 1 cm. Alternative Verfahren (offene oder laparoskopische Resektion, transanale Abtragung) sind im Einzelfall in Erwägung zu ziehen. Abgetragene Polypen sollten eine Markierung der basalen Anteile (Abtragungsfäche) durch Anbringen einer Stecknadel oder durch Farbstoffmarkierung (z.B. Tipp-Ex) erhalten. Alternativ ist auch eine Fixierung auf einer Korkplatte möglich. Die Notwendigkeit einer Angabe über den Abstand der Entfernung im Gesunden bei pT1-Karzinomen ist strittig.

Die Lokalisation der Polypen im Kolon erfolgt entsprechend den oben angegebenen Kriterien (siehe oben: Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik von Polypen und kolorektalen Karzinomen). In besonderen Fällen kann eine endoskopische Markierung präoperativ angezeigt sein. Eine Alternative ist die intraoperative Koloskopie zur Lokalisation des Polypen bzw. dessen Abtragungsstelle.

Polypenmanagement (Nachsorge)

Empfehlung

Nach Abtragung singulärer oder multipler ausschließlich nichtneoplastischer Polypen besteht keine Notwendigkeit einer endoskopischen Nachsorge [435, 454, 492].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

Nach Abtragung nichtneoplastischer Polypen gelten die allgemeinen Regeln zur KRK-Prävention. Ausnahmen sind nichtneoplastische Polyposen (hyperplastische, juvenile, Peutz-Jeghers) mit erhöhtem Risiko einer malignen Entartung [298].

Empfehlung

Nach kompletter Abtragung neoplastischer Polypen (Adenome) ist eine Kontrollendoskopie erforderlich.

Aufgrund der bisherigen Daten randomisierter Studien [586] sollte eine erste endoskopische Kontrolle nach Schlingenektomie eines oder mehrerer Adenome nach 3 Jahren erfolgen. Voraussetzung ist ein adenomfreier Darm.

Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt [34, 88, 246, 359, 389, 399, 403, 485, 553, 579].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

Die Nachsorge nach Ektomie kolorektaler Adenome reduziert die Entwicklung von Karzinomen um 70–90% [106, 585]. Der Zeitpunkt der Kontrollendoskopie nach kompletter Polypektomie wird heute auch risikostratifiziert nach Anzahl, Größe und Histologie diskutiert [579]. Dabei weisen größere Adenome oder Adenome mit einer villösen Komponente eine höhere Rate synchroner und metachroner Läsionen auf. Bei multiplen Adenomen ist die Wahrscheinlichkeit übersehener Polypen bei einer vermutlich höheren Rate metachroner Läsionen ebenfalls erhöht. Daher sollte bei diesen Voraussetzungen eine Kontrollendoskopie nach 3 Jahren erfolgen. Ob bei allen anderen Fällen eine Kontrolle nach 5 Jahren genügt, muss derzeit noch offen bleiben [579]. Wenngleich keine validen Daten verfügbar sind, sollten bezüglich einer Nachsorge auch das Patientenalter, Komorbiditäten und andere Risikofaktoren Berücksichtigung finden [35].

Empfehlung

Bei unvollständig entfernten neoplastischen Läsionen sollte die endoskopische, wenn unmöglich, die chirurgische Restpolypektomie zeitnah erfolgen. Dabei ist die Abtragung im Gesunden (im Sinne einer „R0-Situation“) obligat. Adenome, die makroskopisch-endoskopisch und/oder aufgrund des histologischen Befunds in toto entfernt worden sind, bedürfen keiner kurzfristigen Nachsorge. Dies gilt auch für Adenome mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (HIN; früher hochgradige Dysplasie).

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b, starker Konsens

Bei makroskopisch kompletter, aber histologisch – aufgrund der Diathermieschäden bzw. nach Piecemeal-Resektion – unsicherer Abtragung im Gesunden sollte bei Adenomen mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie eine endoskopisch biopsische Kontrolle der Abtragungsstelle zeitnah erfolgen [399, 586].

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, starker Konsens

Anmerkungen

Die Rate an übersehenen Läsionen durch eine ungenügende Vorbereitung ist sicher erhöht. Daher sollte der Reinigungsgrad des Kolons bei Empfehlungen zur Verlaufskoloskopie Beachtung finden. Alle ausgesprochenen Empfehlungen beziehen sich dabei auf eine optimale Beurteilbarkeit nach entsprechender Vorbereitung.

Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen

Empfehlung

Eine medikamentöse Sekundärprophylaxe nach Polypektomie (bei nicht FAP-Patienten) sollte derzeit außerhalb von Studien nicht erfolgen.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

Obwohl zwei prospektive randomisierte Untersuchungen des Evidenzlevels 1 b einen geringen präventiven Effekt nach Einnahme von niedrigdosiertem ASS belegen [42, 50], kann bei dem schwachen Effekt und den bisher nicht einschätzbaren medikamentös bedingten Risiken derzeit keine Empfehlung zur Einnahme ausgesprochen werden. Insbesondere liegen auch keine Langzeitdaten bezüglich einer effektiven KRK-Prophylaxe vor.

Vorgehen bei Adenomen mit Karzinom

Empfehlung

Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch entfernten Polypen ein Adenom mit pT1-Karzinom, kann auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden, wenn es sich um eine Low-risk-Situation bei histologisch karzinomfreier Polypenbasis (R0) handelt [175, 235, 291, 409]. In der High-risk-Situation ist die radikale chirurgische Behandlung erforderlich, auch wenn die Läsion komplett entfernt wurde.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 a, starker Konsens

Die endoskopische Nachsorge erfolgt in Abhängigkeit von der Risikoklassifikation und der Lokalisation:

- Low risk (pT1, low grade [G1, G2, L0]): Kontrollendoskopie nach 6, 24 und 60 Monaten;
- High risk (pT1, high grade [G3, G]) oder L1): radikale chirurgische Therapie und anschließend Kontrollendoskopie nach 24 und 60 Monaten [174, 388, 604].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Bei inkompletter Abtragung eines Low-risk-T1-Karzinoms in einem Adenom muss eine komplette endoskopische oder chirurgische Entfernung erfolgen [174]. Wenn eine R0-Situation nicht erreichbar ist, so ist die chirurgische Resektion obligat.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 5, starker Konsens

Anmerkungen

Da Adenome mit pT1-Karzinomen der High-risk-Gruppe mit einer Lymphknotenmetastasierungsrate bis zu 36% einhergehen [235], ist bei diesen Patienten eine chirurgische Resektion entsprechend den onkologischen Standards erforderlich. Für Low-risk-Läsionen fanden sich in mehreren Untersuchungen nach sicherer Abtragung im Gesunden im Verlauf Hinweise für Lokalrezidive oder Metastasen in lediglich ca. 1%, so dass in diesen Fällen unter Berücksichtigung der Mortalität nach Kolon-OP (altersabhängig von 3–12%) keine zusätzliche chirurgische Intervention erforderlich ist [161, 175, 291, 339, 388, 412].

Themenkomplex V: Präoperative Diagnostik und Chirurgie

Einleitung

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

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

Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen

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

Nach dem internationalen Dokumentationssystem [160, 511] gelten als Rektumkarzinome Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Nach der UICC 2003 werden die Rektumkarzinome entsprechend ihrem Abstand von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12–16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6– <12 cm) und des unteren Rektumdrittels (<6 cm) unterteilt [546].

Demgegenüber gelten in den USA [2, 385] als Kolonkarzinome Tumoren, die mehr als 12 cm und als Rektumkarzinome Tumoren, die 12 cm und weniger von der Linea anocutanea entfernt sind. Begründet wird dies mit der deutlich höheren Lokalrezidivrate bei Tumoren unterhalb von 12 cm [428].

Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Empfehlung

Folgende Untersuchungen sollten obligater Bestandteil der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik beim kolorektalen Karzinom sein:

- digital-rektale Untersuchung (Evidenzstärke 5);
- komplette Koloskopie mit Biopsie (Evidenzstärke 4);
- im Falle einer nicht passierbaren Stenose Koloskopie 3–6 Monate postoperativ (Evidenzstärke 3b);
- Abdomensonographie (Evidenzstärke 5);
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen (Evidenzstärke 4, Empfehlungsgrad jeweils A, starker Konsens);
- CEA-Bestimmung (Evidenzstärke 1 a, Empfehlungsgrad: B, starker Konsens).

Anmerkungen

Vor der Therapie eines Patienten mit einem kolorektalen Karzinom muss eine Koloskopie mit Biopsie vorliegen. Da in bis zu 5% der kolorektalen Karzinome synchrone Tumoren zu erwarten sind, die der intraoperativen Beurteilung entgehen könnten, ist eine Koloskopie des gesamten Kolons vorzunehmen [40, 99, 154]. Ist aus technischen Gründen eine komplette Koloskopie nicht möglich, sollte ein alternatives radiologisches Verfahren eingesetzt werden. Die virtuelle Kolonographie stellt hierfür eine viel versprechende Alternative zum Kolonkontrasteinlauf dar mit hoher Sensitivität in einer Fallserie [387]. Ist eine komplette Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Prozesses nicht möglich, sollte eine Koloskopie ca. 3 bis 6 Monate nach Resektion erfolgen. Ein präoperativer Kolonkontrasteinlauf ist von der Wertigkeit her eingeschränkt und bei Stenosen mit der Gefahr einer Ileusinduktion verbunden und wird daher nicht empfohlen. Zum Stellenwert der virtuellen Kolonographie für diese Fragestellung liegen bisher keine Daten vor.

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

Die perkutane Sonographie des Abdomens wird in der Regel als orientierende Untersuchung des Abdomens (Leber, Aszites, Gallensteine) durchgeführt. Sie liefert des Weiteren Hinweise auf organüberschreitend wachsende Kolonkarzinome. Verdächtige Befunde an der Leber müssen durch ein weiteres bildgebendes Verfahren abgeklärt werden (siehe unten). Ein Röntgen-Thorax in 2 Ebenen dient zum Nachweis oder Ausschluss von Lungenmetastasen. Verdächtige Befunde sind ebenfalls durch ein weiteres bildgebendes Verfahren abzuklären (siehe unten).

Der präoperative CEA-Wert ist ein unabhängiger prognostischer Parameter und sollte daher präoperativ bestimmt werden [96, 135, 526].

Empfehlung

Folgende Untersuchungen können im Einzelfall nützlich sein:

- Spiral-Computertomographie oder MRT des Abdomens;
 - Spiral-Computertomographie des Thorax.
- Empfehlungsgrad: A, starker Konsens

Anmerkungen

Eine Spiral- oder Mehrzeilen-Abdomen-CT ist routinemäßig nur bei unklarem oder pathologischem Befund in der Abdomensonographie indiziert. In Studien ergab sich bei Patienten mit Kolonkarzinomen durch einen routinemäßigen Einsatz einer präoperativen Abdomen-Computertomographie lediglich in wenigen Fällen eine Änderung des weiteren Vorgehens [47, 368]. Nützlich kann eine CT oder MRT des Abdomens bei Patienten mit klinischem oder sonographischem Verdacht auf ein organüberschreitendes Tumorwachstum sein sowie bei Sigmakarzinomen bei Verdacht auf Infiltration von Nachbarorganen (Harnwege, Uterus/Adnexe).

Die Spiralcomputertomographie des Thorax dient der Abklärung eines Verdachts von Lungenmetastasen.

Das PET hat in der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms keinen Stellenwert. Eine Mikrometastasendiagnostik ist bisher ohne therapeutische Konsequenz und kein unabhängiger prognostischer Parameter.

Spezielle Diagnostik beim Rektumkarzinom**Empfehlung**

Folgende zusätzliche Untersuchungen sollten obligater Bestandteil der präoperativen Diagnostik beim Rektumkarzinom sein:

- starre Rektoskopie (Evidenzstärke 1c);
- Endosonographie (Evidenzstärke 2b).

Empfehlungsgrad: A, starker Konsens

Folgende Untersuchungen können im Einzelfall nützlich sein:

- Becken-CT oder MRT (Evidenzstärke 2a);
- Sphinktermanometrie (Evidenzstärke 4);
- gynäkologische Untersuchung (Evidenzstärke 5);
- Zystoskopie (Evidenzstärke 5).

Empfehlungsgrad: B, starker Konsens

Anmerkungen

Die starre Rektoskopie ermöglicht eine genaue Bestimmung des Abstands des distalen Tumorrandes von der Linea dentata und ist somit für die weitere Therapieentscheidung von wesentlicher Bedeutung.

Zusätzlich ist die Durchführung einer Bildgebung zur Beurteilung der locoregionären Karzinomausdehnung nützlich, um die Notwendigkeit einer neoadjuvanten Behandlung abzuklären. Die Endosonographie besitzt hierbei die höchste Genauigkeit zur Beurteilung der Tiefeninfiltration und ist daher vor lokaler Exzision unabdingbar. Die Ergebnisqualität hängt jedoch deutlich von der Erfahrung des Untersuchers ab [60, 224, 254, 334, 349, 397, 410, 534]. Bei höhergradigen Stenosen oder Tumoren im proximalen Rektum ist eine Endosonographie häufig technisch nicht durchführbar.

Außer bei eindeutigen uT1/2-, uN0-Karzinomen ist zum lokalen Staging eine Computertomographie oder MRT wünschenswert [309]. Die CT hat den Vorteil einer flächendeckenden Verfügbarkeit. Die Sensitivität für die Beurteilung der Tiefeninfiltration betrug in Studien 66–88%, die Sensitivität für das Vorhandensein von Lymphknoten ist geringer und beträgt etwa 60% [103]. Viel versprechend sind erste Ergebnisse über eine Anwendung der

Mehrzeilen-Spiral-CT mit der Möglichkeit von sekundären Rekonstruktionen [365]. Die Dünnschicht-MRT erlaubt mit hoher Genauigkeit die Darstellung der mesorektalen Faszie und die Beziehung des Tumors zu ihr [48, 71, 75, 76]. In neuesten Studien war die MRT der CT in Bezug auf eine korrekte Beurteilung einer Infiltration der mesorektalen Faszie unter Einsatz besonderer Techniken überlegen [362].

Die Sphinktermanometrie hat im Allgemeinen keinen Einfluss auf den Therapieentscheid bezüglich des Sphinktererhalts über das Ergebnis der rektal-digitalen Untersuchung und der differenzierten Anamnese hinaus. In unklaren Fällen kann sie eine Entscheidung bezüglich des Sphinktererhalts erleichtern.

Bei Verdacht auf eine Infiltration der Blase kann eine Zystoskopie hilfreich sein, bei Verdacht auf Infiltration von Vagina, Uterus oder Adenexe sollte eine gynäkologische Untersuchung erfolgen. Entgegen der früheren Leitlinie wird ein Urinsediment bei Rektum- oder Sigmakarzinomen nicht mehr empfohlen, da die Untersuchung zu unspezifisch ist.

Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel**Intraoperatives Staging****Empfehlung**

Eine intraoperative Inspektion und Palpation der Leber sollte in jedem Fall, d. h. auch bei unauffälligem präoperativen Staging, erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

Eine intraoperative Sonographie der Leber ist bei unklarem präoperativen Staging wünschenswert, bei unauffälligem Staging nicht erforderlich.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 5, starker Konsens

Anmerkungen

Insbesondere subseröse Lebermetastasen können jeglicher präoperativen bildgebenden Untersuchungsmethode entgehen. Daher ist eine intraoperative Inspektion und Palpation der Leber immer erforderlich.

Die intraoperative Sonographie verbunden mit der Palpation hat die höchste Sensitivität von Lebermetastasen [97, 601] und ist daher eine sinnvolle Ergänzung bei unklaren Leberbefunden im Rahmen des präoperativen Stagings. Bei suffizienter präoperativer Diagnostik rechtfertigt der diagnostische Zugewinn nicht den Aufwand.

Intraoperative pathologische Diagnostik

Allgemein ist die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung sehr zurückhaltend zu stellen. Häufigste Indikation ist die Verifikation von Strukturen mit Verdacht auf Fernmetastasen, z. B. am Peritoneum, in der Leber oder in nicht regionären (z. B. para-aortalen) Lymphknoten.

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

Bei einem tiefsitzenden Rektumkarzinom kann nach zunächst vorgenommener tiefer anteriorer Resektion gelegentlich die

Schnellschnittuntersuchung des aboralen Resektionsrandes für die Indikation zu einer Erweiterung zur Rektumexstirpation von Bedeutung sein.

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

Bei Adhärenz eines Tumors an Nachbarorganen ist makroskopisch nicht sicher zu klären, ob es sich um eine Infiltration des Karzinoms in das Nachbarorgan oder nur um eine peritumoröse Entzündungsreaktion handelt. In solchen Fällen sollten Biopsien und Schnellschnittuntersuchungen strikt vermieden werden, da hierbei stets die Gefahr einer örtlichen Tumorzell dissemination besteht, was mit einer signifikanten Verringerung der Überlebenschancen einhergeht [610]. Dies begründet die En-bloc-Resektion in allen Fällen von Tumoradhärenzen zu benachbarten Organen oder sonstigen Strukturen (siehe Abschnitt Therapie, multiviszzerale Resektion).

Radikalchirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

Kolorektale Karzinome wachsen vorwiegend zirkulär und metastasieren weitgehend konstant in die regionären Lymphknoten. Unter dem Gesichtspunkt des intramuralen mikroskopischen Tumorwachstums ist ein Sicherheitsabstand von 2 cm ausreichend. Das regionäre Lymphabflussgebiet geht über diesen Bereich hinaus. Die Lymphknotenmetastasen breiten sich zentral entlang des versorgenden Gefäßes, primär entlang den perikolischen Gefäßarkaden bis zu 10 cm vom makroskopischen Tumorrand entfernt aus [205].

Das Ausmaß der Darmresektion wird durch die Resektion der versorgenden Gefäße und das hierdurch definierte Lymphabflussgebiet vorgegeben. Liegt der Primärtumor zwischen zwei zentralen Gefäßen, werden beide mit entfernt. An dem Versorgungsgebiet der radikalär durchtrennten Gefäße orientiert sich das Resektionsausmaß (mind. 10 cm beidseits des Tumors). Im Falle einer rechtsseitigen Kolonresektion reicht in der Regel aus onkologischen Gesichtspunkten ein Resektionsausmaß des terminalen Ileums von ca. 10 cm aus.

Onkologische Grundsätze

Im Gegensatz zum Rektumkarzinom ist die Notwendigkeit eines radikalen chirurgischen Vorgehens durch prospektiv randomisierte Studien nicht erwiesen. Zwei randomisierte Studien konnten einen Nutzen der „No-touch-Technik“ [578] oder einer formalen Hemikolektomie [464] nicht zeigen. Dennoch empfiehlt sich die Einhaltung onkologischer Grundsätze aufgrund pathologisch-anatomischer Befunde, prospektiver Beobachtungsstudien und theoretischer Überlegungen.

Radikale chirurgische Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Karzinome des Zökums und Colon ascendens

Regeloperation ist die Hemikolektomie rechts mit radikulärer Durchtrennung der A. colica dextra und der A. ileocolica. Die

A. colica dextra entspringt ganz überwiegend aus der A. colica media und in weniger als 15% aller Fälle aus der A. mesenterica superior [551]. Der Stamm der A. colica media wird erhalten, die nach rechts ziehenden Äste der A. colica media werden zentral durchtrennt. Das große Netz wird im Bereich des Tumors (z.B. rechte Flexur) mitentfernt.

Karzinome der rechten Flexur und des proximalen Colon transversum

Regeleingriff ist die erweiterte Hemikolektomie rechts. Hierbei wird zusätzlich die A. colica media am Ursprung der A. mesenterica superior zentral ligiert. Die distale Resektionsgrenze liegt nahe der linken Flexur. Das große Netz wird mit dem Ligamentum gastrocolicum und der Arkade der A. und V. gastroepiploica dextra unter Schonung der großen Magenkurvatur korrespondierend zur Lage des Karzinoms am Querkolon reseziert. Bei Karzinomen der rechten Flexur werden die Lymphknoten über dem Pankreaskopf abdisseziert, bei solchen im Bereich der linken Flexur am Pankreasunterrand.

Karzinome des mittleren Transversummittels

Bei Tumoren in der Mitte des Transversums erfolgt die Transversumresektion mit der zentralen Ligatur der A. colica media situationsabhängig unter Mitresektion der Flexuren. Im Zweifelsfall ist eine erweiterte Hemikolektomie links zu bevorzugen. Das große Netz wird mit dem Ligamentum gastrocolicum und der gastroepiploischen Arkade reseziert (s.o.).

Karzinome des distalen Transversummittels und der linken Kolonflexur

Regeleingriff ist die erweiterte Hemikolektomie links mit Entfernung der Lymphabflussgebiete von A. colica media und A. mesenterica inferior. Gleichwertig ist die abgangsnahe Ligatur der A. colica sinistra bei Erhalt des Stammes der A. mesenterica inferior. Hierdurch bleibt die A. rectalis superior erhalten, wodurch das distale Sigma belassen werden kann. Abhängig von der Tumoralisation und der Durchblutung kann die rechte Kolonflexur erhalten werden. Die Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica superior sollten aus diagnostischen Gründen bis zur Aorta disseziert werden.

Karzinome des Colon descendens und proximalen Sigmas

Regeleingriff ist die Hemikolektomie links mit radikulärer Unterbindung der A. mesenterica inferior. Die distale Resektionsgrenze am Darm liegt im oberen Rektummittel. Die linke Flexur wird in der Regel mitreseziert (Transversorektostomie). Aus technischen Gründen kann es erforderlich sein, die A. colica media zu durchtrennen, um eine spannungsfreie Anastomose sicherzustellen.

Tumoren des mittleren und distalen Sigmas

Regeloperation ist die (radikale) Sigmaresektion. Die A. mesenterica inferior wird zentral oder distal des Abgangs der A. colica sinistra unterbunden. Ein onkologischer Vorteil der stammnahen Unterbindung der A. mesenterica inferior ist nicht erwiesen. Die Resektionsebenen am Darm finden sich im Bereich des Colon descendens und im oberen Rektummittel.

Radikale chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert in der Regel neben der Resektion des Primärtumors im Gesunden die par-

tielle oder totale Entfernung des Mesorektums und damit des regionären Lymphabflussgebiets (sog. radikale Resektion nach internationalem Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom [160, 511]. Nur in streng selektionierten Fällen ist eine kurative Resektion durch lokale Maßnahmen möglich.

Folgende Operationsverfahren sind bei Einhaltung der Kriterien der onkologischen Chirurgie als gleichwertig anzusehen, wobei die Indikationsstellung von der Tumorlokalisation, insbesondere der Beziehung zur Linea dentata und dem Levatorschenkel, der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion abhängig ist:

- die (tiefe) anteriore Rektumresektion;
- die abdomino-perineale Rektumexstirpation;
- die intersphinktäre Rektumresektion (auch als abdomino-perianale Rektumresektion bezeichnet). Diese Operation setzt besondere Erfahrungen voraus.

Nach Möglichkeit sind kontinenserhaltende Verfahren unter Abwägung der zu erwartenden späteren Lebensqualität zu bevorzugen. Bei schlechter Sphinkterfunktion sollte an Stelle einer tiefen Resektion der Rektumexstirpation mit permanenter Kolostomie der Vorzug gegeben werden.

Onkologische Grundsätze

Die operative Therapie sollte folgende Grundsätze beinhalten:

- die Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes mit Absetzung der A. mesenterica inferior zumindest distal des Abgangs der A. colica sinistra. Die abgangsnahe Unterbindung der A. mesenterica inferior hat keine prognostische Bedeutung, sie wird aber meistens aus operationstechnischen Gründen zur ausreichenden Mobilisation des linken Hemikolons zur Rekonstruktion durchgeführt [13]. Der Wert einer Dissektion der Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica inferior proximal des Abgangs der A. colica sinistra ist nicht gesichert (Evidenzstärke: 2b) [422, 502, 521];
- die komplette Entfernung des Mesorektums beim Karzinom des mittleren und unteren Rektumdrittels und die partielle Mesorektumexzision beim Karzinom des oberen Rektumdrittels durch scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis (totale mesorektale Exzision – TME) [66, 229];
- die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstandes (siehe unten);
- in der Regel die En-bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen (mutiviszerales Resektion) zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzell dissemination [242];
- die Schonung der autonomen Beckennerven (Nn hypogastrici, Plexus hypogastrici inferiores et superior) [150, 227].

Vorgehen bei Tumoren des oberen Rektumdrittels

Empfehlung

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels erfolgt die Durchtrennung des Rektums mit partieller Mesorektumexzision 5 cm distal des makroskopischen Tumorrandes, gemessen in vivo. Das Mesorektum sollte horizontal ohne proximalwärtige Ausdünnung durchtrennt werden (kein Coning).

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

Die Begründung dieses Vorgehens [327, 602] liegt darin, dass bei T3- und T4-Tumoren in seltenen Fällen Satellitenknoten oder Lymphknotenmetastasen in bis zu 4 cm distal des makroskopischen Tumorrandes, gemessen am histologischen Schnitt nach Fixation des nicht ausgespannten Präparates, vorkommen können (Evidenzstärke 3b) [229, 245, 456, 493].

Vorgehen bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels

Empfehlung

Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt die totale Mesorektumexzision (TME) bis zum Beckenboden unter Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nn hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores [77, 81, 93, 149, 151, 227, 230, 278, 279, 369, 438].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Bei Low-grade-Tumoren guter oder mäßiger Differenzierung des unteren Rektumdrittels ist ein Sicherheitsabstand von 2 cm in situ ausreichend. Als minimaler Abstand am frischen, nicht ausgespannten Präparat kann 1 cm gelten, um eine kontinenserhaltende Resektion zu ermöglichen. Bei High-grade-Tumoren (G3/4) ist ein größerer Sicherheitsabstand anzustreben [28, 66, 204, 310, 318].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b

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

Nach totaler mesorektaler Resektion mit nachfolgender sphinkternaher Anastomose ist potenziell mit u.U. erheblichen funktionellen Störungen zu rechnen. Diese sind am stärksten ausgeprägt nach geraden Anastomosen. Sie können durch verschiedene alternative Rekonstruktionsverfahren partiell verringert werden.

Als Möglichkeiten stehen zur Verfügung:

- der Kolon-J-Pouch
- die transverse Koloplastik
- die Seit-zu-End-Anastomose

Am besten belegt sind die Vorteile für den Kolon-J-Pouch.

Im Falle einer Schenkellänge von mehr als 6 cm ist allerdings mit Evakuationsproblemen zu rechnen. Außerdem ist er bei einem sehr fettreichen Mesokolon nicht immer technisch durchführbar. Alternativen sind die Seit-zu-End-Anastomosen und die transverse Koloplastik, deren endgültiger Stellenwert allerdings aufgrund kleiner Fallzahlen bzw. widersprüchlicher Resultate noch nicht endgültig beurteilt werden kann [46, 123, 182, 219, 244, 248, 337, 348, 606, 607].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 b bis 3 b

Nach totaler mesorektaler Exzision empfiehlt sich die Anlage eines protektiven Stomas. Dadurch lässt sich die Rate von Insuffizienzen nicht sicher senken, jedoch deutlich die dadurch bedingte postoperative Morbidität. Ileostoma und Kolostoma sind gleichwertig [143, 277, 317, 361].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2 b

Lokale Operationsverfahren des Rektumkarzinoms

Empfehlung

Eine lokale chirurgische Tumorexzision beim Rektumkarzinom (Vollwandexzision) ist als alleinige therapeutische Maßnahme unter kurativer Zielsetzung onkologisch ausreichend bei pT1-Karzinomen mit einem Durchmesser bis zu 3 cm, guter oder mäßiger Differenzierung, ohne Lymphgefäßinvasion (Low-risk-Histologie), sofern die Entfernung komplett erfolgt ist (R0) [238, 366, 498, 587].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 b, starker Konsens

Bei T1-high-risk-Karzinomen (G3/4 u./o. Lymphgefäßinvasion) und bei T2-Karzinomen liegt das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei 10–20%, so dass die alleinige lokale Exzision nicht grundsätzlich empfohlen werden kann.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3 b, starker Konsens (siehe auch IV.10)

Laparoskopische Chirurgie

Empfehlung

Die Ergebnisse der laparoskopischen Tumorresektion sind derzeit wegen fehlender onkologischer Langzeitergebnisse nicht abschließend zu beurteilen, so dass dieses Verfahren nur im Rahmen von qualifizierten Studien mit langfristiger Verlaufbeobachtung zur Anwendung kommen sollte [185, 313, 360, 375, 481].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 a, mehrheitliche Zustimmung

Auch bezüglich der Vorteile der Lebensqualität nach laparoskopischen Resektionen sind keine überzeugenden Vorteile erkennbar [574].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 b, mehrheitliche Zustimmung

Anmerkungen

Im Rahmen des Einsatzes in der Therapie von Rektumkarzinomen liegt lediglich eine randomisierte Studie zu postoperativen Funktionsstörungen im Vergleich zur konventionellen chirurgischen Therapie vor mit einer höheren Rate urogenitaler Funktionsstörungen im laparoskopischen Arm. Onkologische Langzeitergebnisse sind auf Beobachtungsstudien begrenzt und erlauben keine abschließende Bewertung [31].

Sondersituationen

Multiviszerele Resektion

Bei Adhärenz eines Tumors an Nachbarorganen ist makroskopisch nicht sicher zu klären, ob es sich um eine Infiltration des Karzinoms in das Nachbarorgan oder nur um eine peritumoröse Entzündungsreaktion handelt. In solchen Fällen sollten Biopsien und Schnellschnittuntersuchungen strikt vermieden werden, da hierbei stets die Gefahr einer örtlichen Tumorzell dissemination besteht, was mit einer signifikanten Verringerung der Überlebenschancen einhergeht [610]. Daher sollte eine En-bloc-Re-

sektion der befallenen Organe durchgeführt werden (multiviszerele Resektion). Im Falle des Rektumkarzinoms können totale Beckenexenterationen notwendig werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Mehrfachkarzinome des Kolorektums

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

Synchrone Fernmetastasen

Die Resektion von Fernmetastasen kann synchron oder metachron erfolgen.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3 b

Notfalloperationen

Bei Ileus, Tumorperforation oder Darmperforation bei stenosierendem Tumor ist das Vorgehen abhängig von der vorliegenden Situation. Nach Möglichkeit ist eine onkologische radikale Resektion entsprechend dem elektiven Vorgehen anzustreben. In geeignet erscheinenden Fällen kann bei einem Ileus die Einlage eines endoluminalen Stents diskutiert werden [286]. Ein Ileus in Verbindung mit einem Rektumkarzinom geht in der Regel mit weit fortgeschrittenen Karzinomen einher, so dass fast immer eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie anzustreben ist (siehe VI: *Adjuvante und neoadjuvante Therapie beim Rektumkarzinom*). Aus diesem Grund wird bei dieser Situation häufig primär ein Transversostoma rechts angelegt. Eine tumorbedingte Blutung ist sehr selten relevant für einen Therapieentscheid.

Karzinome auf dem Boden einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)

Die Regeloperation bei FAP-Patienten ist die restaurative Proktokolektomie mit Dünndarm-Pouch und Lymphknotendissektion entsprechend der Lokalisation des Karzinoms mit den sich hieraus ergebenden Behandlungserfordernissen (z. B. radikuläre Gefäßdurchtrennung, totale mesorektale Exzision). In Abhängigkeit von einer eventuellen Sphinkterinsuffizienz oder nicht kurablen Tumorerkrankungen kann auch eine Prokto-Kolektomie oder eine limitierte Resektion durchgeführt werden.

Bei einer attenuierten FAP mit diskretem Rektumbefall ist eine Ileorektostomie zu empfehlen (siehe auch III Vorsorge) [102].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3 b, starker Konsens

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

Derzeit werden zwei Vorgehensweisen diskutiert: Die Vorgehensweise entsprechend dem sporadischen Karzinom und die regelhafte Kolektomie im Falle eines Kolonkarzinoms bzw. die restaurative Prokto-Kolektomie bei einem Rektumkarzinom. Eine vergleichende Studie steht aus (siehe auch III. HNPCC).

Karzinome auf dem Boden einer Colitis ulcerosa

Die Regeloperation stellt die restaurative Prokto-Kolektomie mit Dünndarm-Pouch dar, falls aus onkologischen und funktionellen Gründen sinnvoll.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3 b, starker Konsens

Postoperative pathohistologische Diagnostik

Folgende Angaben durch den Pathologen sind erforderlich [110–112, 220, 236, 237, 239, 240, 273, 319, 326, 504, 589, 593]:

- Lokalisation (nach ICD-O 3);
- Tumortyp nach WHO-Klassifikation (Evidenzstärke 1c);
- Tumordinvasionstiefe (pT-Klassifikation) (Evidenzstärke 1c);
- Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation) (Evidenzstärke 1c);
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten (Evidenzstärke 2a);
- Anzahl der befallenen Lymphknoten (Evidenzstärke 2a);
- Grading (Evidenzstärke 2a);
- Abstand von den Resektionsrändern (beim Rektumkarzinom auch circumferentiell) (Evidenzstärke 2a);
- R-Klassifikation (Evidenzstärke 1c);
- Lymph-/Blutgefäßinvasion (Evidenzstärke 3b).

Anmerkungen

Zunehmend wird vor allen Dingen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie das Ausmaß der eingetretenen pathohistologisch fassbaren Remission in Anlehnung an Dworak [137] und Wittekind [590] klassifiziert.

Die Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität erfolgt fakultativ bei V.a. Vorliegen eines HNPCC.

Grad der Empfehlung: jeweils A

Anmerkungen

Die oben aufgeführten Angaben erlauben eine zuverlässige Stadienzuordnung und sind für Prognose und weitere Therapieentscheidungen relevant.

Zur Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten für eine korrekte Festlegung der pN-Kategorie liegen mehrere Fall-Kontroll-Studien vor. Hieraus resultieren verschiedene Anzahlnennungen (n = 12 bis 17) [203, 440, 522, 593].

Beim Rektumkarzinom ist der minimale Abstand vom circumferentiellen Resektionsrand am makroskopischen Präparat oder am histologischen Schnitt zu messen. Ein minimaler Abstand unter 1 mm ist wegen der Prognoserelevanz besonders zu dokumentieren, aber nicht als R1 zu klassifizieren. Lymphknotenmikrometastasen (< 2 mm) sind zu dokumentieren, da sie in die N-Kategorie eingehen. Sie sind von isolierten Tumorzellen zu unterscheiden [100].

Nachträgliche Ergänzung

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Konsensusverfahrens lagen noch keine allgemein akzeptierten Empfehlungen zur Beurteilung und Dokumentation der Qualität der Mesorektumentfernung vor. Hierzu existieren inzwischen Vorschläge von Quirke [438], welche sich an die in der so genannten M.E.R.C.U.R.Y.-Studie (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Projekt (2002 Study Protocol) verwendete Graduierung anlehnt [273]. Eine Validierung dieser Graduierung ist noch nicht erfolgt, ihre Anwendung als onkologische Qualitätssicherungsmaßnahme ist aber sinnvoll.

Graduierung anhand der M.E.R.C.U.R.Y.-Studie:

Grad 1: Intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt größer als 5 mm. Kein Coning.

Grad 2: Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche. Mäßiges Coning. Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur).

Grad 3: Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria.

Themenkomplex VI:**Adjuvante und neoadjuvante Therapie****Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms****Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen**

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

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 a, starker Konsens

Anmerkungen

In zahlreichen randomisierten Studien konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden [4, 170, 476].

Empfehlung

Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht, allgemeine Kontraindikationen (Tab. 2) sind zu berücksichtigen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 a, starker Konsens

Tab. 2 Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen

1. Allgemeinzustand schlechter als 2 (WHO)
2. unkontrollierte Infektion
3. Leberzirrhose Child B und C
4. schwere koronare Herzkrankheit; Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
5. präterminale und terminale Niereninsuffizienz
6. eingeschränkte Knochenmarksfunktion
7. Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

Anmerkungen

In randomisierten Studien zum Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen waren ältere Patienten unterrepräsentiert. Eine prospektive Kohortenstudie mit Patienten über 67 Jahren mit Kolonkarzinom zeigte jedoch einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation [262]. Dieses Ergebnis wurde durch eine gepoolte Analyse von 7 Studien mit 500 Patienten über 70 Jahren bestätigt [476]. In dieser Studie war die Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht altersabhängig, es kam jedoch häufiger zur Leukopenie bei den älteren Patienten. In einer weiteren Studie trat als einzige Nebenwirkung eine Stomatitis häufiger in der Gruppe über 70 Jahre auf [430]. Die adjuvante Chemotherapie scheint demnach in den meisten Fällen auch von älteren Patienten gut vertragen zu werden.

Empfehlung

Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II ist eine adjuvante Chemotherapie im Regelfall nicht indiziert. Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 a, starker Konsens

Anmerkungen

Die Mehrzahl der Kolonkarzinompatienten im Stadium II scheint nicht von einer adjuvanten Chemotherapie zu profitieren [378]. So fand sich in einer Metaanalyse von 11 Studien bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium II kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine postoperative adjuvante Chemotherapie [163]. Diese Ergebnisse werden durch neuere Studien bestätigt [6, 490]. Lediglich in der Subgruppenanalyse einer holländischen Studie wurde berechnet, dass eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU und Levamisol über 48 Wochen zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt. Die vorgesehene Studiengröße wurde jedoch nicht erreicht, so dass die Aussagekraft der Subgruppenanalyse eingeschränkt ist [524].

Empfehlung

Im Einzelfall kann auch im Stadium II bei ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss oder Operation unter Notfallbedingungen) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Anmerkungen

In Studien gingen gewisse Risikosituationen wie eine Tumorperforation oder Operation unter Notfallbedingungen mit einer schlechteren Prognose einher [374, 421]. Es erscheint daher denkbar, dass solche Patienten auch im Stadium II von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten. In einer Studie, in denen Patienten mit Perforation eine kleine Untergruppe darstellten, konnte allerdings kein Benefit gezeigt werden [406].

Empfehlung

Zusätzliche Parameter (z. B. CEA-Spiegel, Differenzierungsgrad, 18q Verlust, Mikrometastasennachweis in Lymphknoten oder im Knochenmark, Mikrosatelliten-Status, DNA-Ploidie und TS/p53-Expression) können momentan noch nicht zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie benutzt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens

Anmerkungen

Für eine Reihe von Parametern konnte in Untersuchungen eine prognostische Bedeutung für das kolorektale Karzinom gezeigt werden. Es liegen jedoch keine prospektiven Studien zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Vorhandensein einzelner oder mehrerer dieser Faktoren vor.

Auch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten war in mehreren Studien ein unabhängiger prognostischer Faktor [92, 319]. So betrug bei 222 Patienten mit einem KRK im Stadium II die 5-Jahres-Überlebensrate 49% für Patienten, bei denen weniger als 7 Lymphknoten untersucht worden waren, verglichen mit 68% für Patienten mit 7 oder mehr untersuchten Lymphknoten [92]. Es existieren jedoch keine Daten zum Zusammenhang der untersuchten Lymphknoten und dem Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie, so dass eine niedrige Anzahl von untersuchten Lymphknoten derzeit keine Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie im Stadium II ist.

Empfehlung

Die adjuvante Chemotherapie wird mit einem 5-FU/Folinsäure-haltigen Protokoll durchgeführt. Folgende Therapieschemata stehen zur Verfügung:

1. Mayo-Schema
20 mg/m² Folinsäure (rasche intravenöse Infusion)
plus 425 mg/m² 5-FU (Bolusinjektion innerhalb von weniger als 5 min)
in Woche 1, 4 und 8 jeweils von Tag 1 – 5
3 weitere Zyklen alle 5 Wochen, insgesamt 6 Zyklen
2. NSABP-Schema
einmal pro Woche über insgesamt 6 Wochen 500 mg/m² Folinsäure (2 Stunden Infusion), anschließend 500 mg/m² 5-FU (Bolusinjektion innerhalb von weniger als 5 min, 1 h nach Beginn der Folinsäure-Infusion), alle 8 Wochen
insgesamt 4 Zyklen
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 1 a, Konsens
3. LV5FU2 + Oxaliplatin
Folinsäure (200 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22 Stunden Infusion; Tag 1 und 2) in Kombination mit Oxaliplatin

(85 mg/m² als 2 Stunden Infusion; Tag 1)
1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen

Das Rezidivrisiko kann durch diese Kombination weiter gesenkt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1 b, Konsens

Anmerkungen

Durch eine Kombination aus 5-FU und Folinsäure konnte in mehreren randomisierten Studien eine signifikante Senkung der Rezidivrate sowie des Gesamtüberlebens gezeigt werden [4, 170, 406]. Die Gesamtmortalität wird durch die Kombination aus 5-FU und Folinsäure im Vergleich zur alleinigen Operation um ca. 5 Prozentpunkte gesenkt [133]. Werden nur Patienten im Stadium III berücksichtigt betrug die Senkung in einer Studie 12 Prozentpunkte [4]. Die früher eingesetzte Kombination aus 5-FU und Lemamisol war der Kombination aus 5-FU und Folinsäure signifikant unterlegen [7, 431, 591]. Auch der 17-1A Antikörper verbessert die Effekte einer Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure nicht [437]. Eine portalvenöse Infusion hatte in der Mehrzahl der Studien keinen Vorteil gegenüber einer systemischen Verabreichung der Chemotherapie [166, 392, 466].

Eine große randomisierte Studie mit 2246 Patienten verglich eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus 5-FU/Folinsäure mit dem FOLFOX-Schema (LV5FU2 + Oxaliplatin 85 mg/qm) alle 2 Wochen über 12 Zyklen. Nach 3 Jahren zeigte sich im krankheitsfreien Überleben eine signifikante Überlegenheit für die Chemotherapie mit Oxaliplatin (78,2% vs. 72,9%) [27]. Obwohl die mittlerweile veröffentlichte Studie zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz nur in Abstractform vorlag, wurde aufgrund der Eindeutigkeit der Daten im Plenum eine stärkere Empfehlung für das FOLFOX-Schema als für die lediglich 5-FU/FS enthaltenen Chemotherapieprotokolle ausgesprochen.

Empfehlung

Eine Indikation für eine postoperative adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen besteht nicht.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2 a, starker Konsens

Anmerkungen

Die vorhandenen Studien beziehen sich nur auf Lebermetastasen. Einzelne retrospektive Studien oder Fallsammlungen haben einen möglichen positiven Effekt einer adjuvanten Chemotherapie auf das Gesamtüberleben nach Lebermetastasenresektion gefunden [25, 162]. Eine kleinere prospektive Studie zeigte ein verbessertes krankheitsfreies Überleben nach 4 Jahren, jedoch ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben [283]. Die einzige größere randomisierte prospektive Studie mit 226 Patienten konnte keinen positiven Effekt durch eine adjuvante Chemotherapie zeigen [340], so dass diese außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen werden kann.

Empfehlung

Außerhalb von Studien ist eine neoadjuvante Chemotherapie bei resektablen Leber- und Lungenmetastasen nicht indiziert.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

In Studien wurde durch eine Chemotherapie bestehend aus Oxaliplatin/5-FU/FS bei einem Teil der Patienten mit initial nicht resektablen Lebermetastasen eine potenziell kurative Resektion ermöglicht [14, 189]. Inwiefern ein zusätzlicher Effekt durch eine neoadjuvante Chemotherapie bei primär resektablen Lebermetastasen erreicht werden kann, ist bisher nur unzureichend untersucht [576] und sollte daher derzeit lediglich im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Adjuvante und neoadjuvante Therapie beim Rektumkarzinom

Empfehlung

Im UICC-Stadium II und III ist die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert. Im Falle von cT3/4 cN0-2 ist eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie immer indiziert. Eine Sondersituation besteht bei cT1/2-Karzinomen mit fraglichem Lymphknotenbefall; hier ist auch die primäre Operation (mit ggf. adjuvanter Radiochemotherapie bei pN+) eine sinnvolle Behandlungsoption.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

Die präoperative Strahlentherapie besitzt Vorteile gegenüber der postoperativen Anwendung. Die bislang einzige publizierte randomisierte Studie zur prä- versus postoperativen Radiotherapie zeigte eine signifikant reduzierte Lokalrezidivrate im präoperativen Arm [176]. Aus aktuellen Metaanalysen lässt sich ebenfalls eine verbesserte Wirksamkeit der präoperativen im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung ableiten [8, 90]. Die beiden Studien zur Kurzzeitvorbestrahlung mit 5 × 5 Gy und sofortiger Operation an mehr als 3000 Patienten mit Rektumkarzinomen im UICC-Stadium I-III belegten eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate bei konventioneller Operation [5], aber auch bei der TME [276]. Eine große deutsche Studie zur adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III (CAO/ARO/AIO-94) zeigte ebenfalls eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch eine präoperative RCT im Vergleich zur postoperativen Standardbehandlung [478]. Die Rate postoperativer Komplikationen war nach präoperativer RCT im Vergleich zur sofortigen Operation nicht erhöht, die akute und chronische Toxizität im präoperativen RCT-Arm insgesamt signifikant erniedrigt. Bei tief sitzenden Tumoren, die der Chirurg vor Randomisation als exstirpationspflichtig eingeschätzt hatte, konnte die Rate sphinktererhaltender Operationsverfahren durch die Vorbehandlung im Vergleich zur sofortigen Operation verdoppelt werden.

Als Nachteil der präoperativen RCT muss das potenzielle „Overstaging“ und die daraus resultierende Überbehandlung von Patienten gewertet werden, bei denen fälschlicherweise ein wanddurchsetzender (T3) oder lymphknotenpositiver Tumor diagnostiziert wurde. Prinzipiell stehen zur präoperativen Diagnostik die klinische Untersuchung (Mason-Kriterien), die Endosonographie sowie die CT- und MRT-Untersuchung zur Verfügung. Grundlage der Beurteilung der T- und N-Kategorie bildet die Endosonographie, innovative Möglichkeiten zur Abschätzung der Tumorausdehnung, insbesondere in Bezug auf den zirkumferentiellen Resektionsrand, stellt die hochauflösende Dünnschicht-MRT dar.

Empfehlung

T4-Tumoren sollten mit präoperativer Radiochemotherapie behandelt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3 b, starker Konsens

Bei uT3- oder uN+-Tumoren kann die präoperative Therapie entweder als Radiochemotherapie oder als Kurzzeitvorbestrahlung vorgenommen werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Bei Tumoren im unteren Rektumdr Drittel und intendiertem Sphinktererhalt ist eine konventionell fraktionierte Radiochemotherapie angezeigt.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nach präoperativem Staging oder explorativer Laparotomie primär nicht oder nicht sicher R0-resektablen Tumoren ist eine präoperative Radiotherapie indiziert. Zur Maximierung der Tumorschrumpfung vor Operation sollte die Radiotherapie konventionell fraktioniert sowie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle mit einer simultanen, 5-FU-basierten Chemotherapie kombiniert werden. Nach Abschluss der Radiotherapie wird bis zur Operation 4–6 Wochen gewartet [177, 458].

Bei R0-operablen Tumoren im UICC-Stadium II und III ist eine präoperative Radiotherapie/Radiochemotherapie wohl begründet [5, 276, 478]. Dabei stehen zurzeit zwei Fraktionierungsschemata zur Verfügung: die Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy in Einzeldosen von 5 Gy an 5 aufeinander folgenden Tagen, unmittelbar gefolgt von der Operation, und die konventionell fraktionierte Bestrahlung bis 50,4 Gy, gefolgt von der Operation nach 4–6 Wochen. Bei der konventionell fraktionierten Bestrahlung werden 6 Kurse 5-FU-basierter Chemotherapie appliziert (2 simultan zur Radiotherapie und 4 weitere postoperativ als adjuvante Chemotherapie). Die Rolle der Chemotherapie im Rahmen der präoperativen Radiochemotherapie ist bislang jedoch noch nicht gesichert und wird in Studien untersucht (EORTC 22 921).

Eine Sondersituation stellen Patienten mit tief sitzenden Tumoren und intendiertem Sphinktererhalt dar. Hier können durch die neoadjuvante Radiochemotherapie die Chancen für eine kontinenserhaltende Operation verbessert werden. Dabei ist die konventionell fraktionierte Radiotherapie 4–6 Wochen vor der Operation wegen der effektiveren Tumorschrumpfung einer Kurzzeitbestrahlung mit unmittelbar gefolgt Operation vorzuziehen [171, 478].

Empfehlung

Bei Patienten im UICC-Stadium II und III, bei denen keine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde, ist eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

Durch Hinzunahme der Chemotherapie zu einer postoperativen Bestrahlung konnte sowohl die Lokalrezidivrate gesenkt als auch das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen (konventionellen) Operation verbessert werden [1, 3, 303, 545, 592].

Daten zum Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie nach pathologisch bestätigter adäquater Mesorektumexzision und einem Abstand des Tumors zum zirkumferentiellen Resektionsrand von mehr als 1 mm liegen bislang nicht vor. Die Lokalrezidivraten werden hier auch ohne zusätzliche adjuvante Therapie mit global unter 10% angegeben, können aber für Subgruppen, z. B. Tumoren im unteren Rektumdr Drittel, auch höher liegen.

Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium II und III sollten in randomisierte Studien eingebracht werden. Dabei wäre zu klären, ob es nach qualitätsgesicherter Chirurgie Subgruppen von Patienten gibt (z. B. pT3-Tumoren mit geringer Infiltration ins perirektale Fettgewebe, Tumoren im mittleren und oberen Rektumdr Drittel ohne zusätzliche Risikofaktoren), die ein dem UICC-Stadium I vergleichbares Rezidivrisiko haben und daher von einer adjuvanten Radio- und Chemotherapie nicht profitieren [216].

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

In allen randomisierten Studien waren Patienten mit Stadium UICC-I wegen niedriger Lokalrezidivrate und Fernmetastasenrate ausgeschlossen worden.

Empfehlung

Nach R1-Resektion oder intraoperativem Tumoreinriss sollte postoperativ radiochemotherapiert werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Anmerkungen

R1-Resektion und intraoperativer Tumoreinriss sind mit hohem Lokalrezidiv assoziiert und rechtfertigen die postoperative RCT.

Empfehlung

Karzinome im oberen Rektumdr Drittel sollten im Prinzip wie diejenigen im mittleren und unteren Drittel behandelt werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3 a, starker Konsens

Anmerkungen

Folgende Argumente sprechen dafür, das obere Rektumdr Drittel wie ein Kolonkarzinom zu behandeln:

1. Die Daten der amerikanischen Adjuvanzstudien (siehe oben) beziehen sich ausschließlich auf Rektumtumoren mit einem Abstand des distalen Tumorpols von der Anokutanlinie bis 12 cm, gemessen mit einem starren Rektoskop.
2. In der holländischen TME-Studie konnte bei Tumoren im oberen Rektumdr Drittel (10–15 cm ab Anokutanlinie) keine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate nachgewiesen werden [276].

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

1. In der norwegischen Adjuvanzstudie von Tveit et al. (siehe oben) waren Patienten im oberen Rektumdr Drittel eingeschlossen [545].

2. Bei der Analyse der holländischen TME-Studie handelt es sich um eine explorative Subgruppenanalyse. Daher wurde von den Autoren konsequenterweise nicht gefolgert, dass Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel keiner Radiotherapie bedürfen.
3. Eine aktuelle Analyse der deutschen CAO/ARO/AIO-Studie-94 zeigte keinen signifikanten Unterschied der Lokalrezidivraten zwischen Tumoren im mittleren und oberen Rektumdrittel [478].

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3 a, starker Konsens

Die Strahlentherapie sollte zeitgleich zum 1. und 2. Chemotherapiezyklus erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2 a, starker Konsens

Die Standardchemotherapie ist eine 5-FU-basierte Chemotherapie in Form einer kontinuierlichen Infusion während der Radiotherapie.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

Nach dem „NCI-Schema“ beginnt die adjuvante Therapie vier bis acht Wochen ab Operation mit der Applikation von zwei Chemotherapiekursen 5-FU in einer Dosierung von 500 mg/m² KO/Tag als Bolusapplikation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1 bis 5 und 36 bis 40). Die Radiotherapie beginnt an Tag 63. Das pelvine Lymphabflussgebiet erhält bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy und fünfmal wöchentlicher Bestrahlung eine Gesamtdosis von 45 Gy, anschließend erfolgt eine kleinvolumige Dosisaufsättigung im Gebiet des größten Lokalrezidivrisikos bis 50,4 Gy. In der ersten und fünften Bestrahlungswoche erhalten die Patienten eine simultane 5-FU-Chemotherapie in gleicher Dosierung und Applikationsform wie bei den initialen zwei Kursen, jedoch nur über drei Tage. Nach Beendigung der Radiotherapie folgen zwei weitere Kurse Chemotherapie (Tage 134 bis 138 und 169 bis 173), allerdings mit einer reduzierten Dosis von 450 mg 5-FU/m² KO/Tag über fünf Tage [2].

Nach den von O’Connell et al. veröffentlichten Studienergebnissen kann während der gesamten Bestrahlung statt der 5-FU-Bolusgabe auch eine niedrig dosierte 5-FU-Dauerinfusion in einer Dosierung von 225 mg/m² KO/Tag verabreicht werden [407]. Eine weitere mögliche Modifikation des NCI-Schemas betrifft den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Radiotherapie. Tumor- und strahlenbiologische Gründe sprechen für ein enges zeitliches Intervall zur Operation. In einer kürzlich publizierten koreanischen Studie konnte – bei ansonsten völlig identischer Behandlung – allein durch den frühzeitigen Beginn der Radiotherapie zeitgleich mit den ersten beiden postoperativen Chemotherapiekursen ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben erreicht werden [321]. Der postoperative Arm der deutschen Studie CAO/ARO/AIO-94 berücksichtigte beide Modifikationen und kann als Alternative zum NCI-Schema empfohlen werden [478] (RCT-Beginn 4 Wochen nach Operation, 1000 mg/m²/Tag 5-FU als 120-Stunden-Dauerinfusion in der ersten und fünften Bestrahlungswoche, 4 Kurse adjuvante Chemotherapie 5-FU-Bolus in einer Dosierung von 500 mg/m²/Tag über 5 Tage, 3 Wochen Pause).

Die 5-FU-basierte Chemotherapie nach einem etablierten Schema (NCI, CAO/ARO/AIO, O’Connell) ist Standard für die Chemotherapie, wobei während der Radiotherapie die kontinuierliche 5-FU-Infusion zu bevorzugen ist. Eine Kombination mit Folin-säure erbrachte keinen zusätzlichen Vorteil [530].

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 a, starker Konsens

Anmerkungen

Die alleinige postoperative Radiotherapie reduziert die Lokalrezidivrate, hat aber im Gegensatz zur Kombination aus Radio- und Chemotherapie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [8]. Durch eine alleinige Chemotherapie wird das Lokalrezidivrisiko zwar gesenkt [164], die Kombination mit einer Radiotherapie war der alleinigen Chemotherapie jedoch überlegen [592]. Kontraindikation für eine Radiotherapie stellt eine Vorbestrahlung im Becken wie z. B. im Rahmen der Behandlung eines Prostata- oder eines Zervixkarzinoms dar.

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

Empfehlung

Eine palliative Chemotherapie sollte bei nachgewiesenen inoperablen Metastasen auch bei Fehlen von metastasenbezogenen Symptomen durchgeführt werden. Bei der Indikationsstellung sind mögliche Kontraindikationen zu berücksichtigen. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 a, starker Konsens

Anmerkungen

Grundsätzlich besteht eine chemotherapeutische Behandlungsindikation bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar und ist nur im Zusammenhang mit Komorbidität zu sehen [36].

Grundsätzlich ist auch in der primär nicht kurativen Situation zu prüfen, ob sich nach Vorbehandlung ein kurativer Ansatz ergeben kann. In der palliativen Situation führt beim kolorektalen Karzinom bereits eine Stabilisierung der Erkrankung zu einem Überlebensgewinn.

Ausnahmen ergeben sich bei Kontraindikation gegen die gewählte Chemotherapie oder bei entsprechend schlechtem Allgemeinzustand (Karnofski-Index < 60). Eine tumorbedingte Reduktion des Karnofski-Index stellt nur eine relative Kontraindikation dar.

Die prognostischen Faktoren alkalische Phosphatase und Leukozyten konnten nur im Zusammenhang mit einer reinen 5-FU/Folin-säure-Therapie als prognostisch relevant nachgewiesen werden [297]. Für die neuen Kombinationen mit 5-FU/Folin-säure

und Oxaliplatin oder Irinotecan liegen hierzu noch keine entsprechenden Ergebnisse vor.

Empfehlung

Folgende Chemotherapieschemata können in der First-line-Therapie eingesetzt werden:

5-FU/Folinsäure (DeGramont-Schema)

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 1 a, starker Konsens

Capecitabine mono

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Irinotecan + 5-FU/Folinsäure entsprechend dem FOLFIRI-Protokoll

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure entsprechend dem FOLFOX-Protokoll

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Wenn in 5-FU-haltigen Kombinationsprotokollen eine intravenöse 5-FU-Gabe nicht möglich ist (z. B. kein Port), kann Capecitabine als Ersatz für 5-FU/FS eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

In der Regel sollte aufgrund der höheren Ansprechrate in der First-line-Therapie eine Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Anmerkungen

Bei der Wahl der palliativen Chemotherapie stellt sich bei gegebener grundsätzlicher Indikation zur Durchführung einer Chemotherapie die Frage, ob eine so genannte Monotherapie (5-FU + Folinsäure) oder eine Kombinationstherapie 5-FU/Folinsäure + Oxaliplatin oder Irinotecan gewählt werden sollte. Aufgrund der höheren Ansprechraten sollte grundsätzlich eine Kombinationstherapie gewählt werden.

Monotherapie

Für den Fall, dass eine Fluoropyrimidin-Monotherapie gegeben werden soll, sollte eine orale der intravenösen 5-FU-Gabe vorgezogen werden. Es ist davon auszugehen, dass Capecitabin und 5-FU-Protokolle äquipotent sind [249, 550]. Darüber hinaus kann bei der oralen Applikation auf Port-Systeme und Pumpen (Komplikationsrate 10%, Kostenreduktion, Lebensqualität) verzichtet werden.

Capecitabin ist aufgrund etwas höherer Wirksamkeit gegenüber UFT/FS der Vorzug zu geben.

Bei den zur Auswahl stehenden Infusionsprotokollen sollte dem De-Gramont-Schema der Vorzug gegenüber dem AIO-Schema gegeben werden, da das De-Gramont-Schema bei wahrscheinlich gleicher Wirksamkeit durch die 14-tägige Applikation eine geringere Belastung für den Patienten darstellt.

Kombinationsprotokolle

In Studien waren sowohl Oxaliplatin als auch Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS einer Monotherapie mit 5-FU überlegen [119, 131, 474]. Bei der Wahl der Kombinationsprotokolle kann grundsätzlich gesagt werden, dass die Kombination aus 5-FU/Fo-

linsäure in der Bolusapplikation + Oxaliplatin oder Irinotecan eine höhere Toxizität im Vergleich zu den 5-FU-Infusionsprotokollen + Oxaliplatin oder Irinotecan aufweisen. Beim Vergleich der möglichen 5-FU-Infusionsprotokolle ergibt sich – bedingt durch eine geringere Folinsäuredosis bei gleicher Wirksamkeit – ein Vorteil der 14-tägigen FOLFIRI- oder FOLFOX-Protokolle gegenüber den wöchentlichen FUFIRI- oder FUFOX-Protokollen. Somit bieten die wöchentlichen Protokolle keinen Vorteil. Bei der Wahl für eine Irinotecan- oder Oxaliplatin-Kombination sollte das Toxizitätsspektrum Beachtung finden, insbesondere die Alopezie und Diarrhö bei den Irinotecan-Kombinationen auf der einen Seite bzw. die Neuropathie bei der Oxaliplatin-Kombination auf der anderen.

Bevacizumab (Avastin®), ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF, hat in den USA aufgrund einer Phase-III-Studie bereits die Zulassung in Kombination mit einem i. v. fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapieprotokoll für die First-line-Therapie erhalten.

Sollten derzeit laufende Studien dieses Studienergebnis bestätigen, wäre der Einsatz von Bevacizumab in Kombinationsprotokollen eine weitere Option.

Für die Kombination aus Mitomycin C und einer 5-FU-Dauerinfusion [462] (Evidenzlevel 1b) wurde kein Konsens bezüglich des Empfehlungsgrades gefunden.

Vorgehen bei Versagen der First-line-Therapie

Empfehlung

Bei Progress unter oder relativ kurzfristig nach einer Primärtherapie sollte auf ein alternatives Therapieprotokoll gewechselt werden. Folgende Therapieschemata stehen für die Second-line-Therapie zur Verfügung:

Irinotecan-Monotherapie (nur nach 5-FU/FS-Monotherapie)

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 1 b, Konsens

Irinotecan + 5-FU/Folinsäure entsprechend dem FOLFIRI-Protokoll

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure entsprechend dem FOLFOX-Protokoll

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Cetuximab + Irinotecan (nur nach Irinotecan-Versagen)

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

Die Wahl der Second-line-Therapie hängt entscheidend von der First-line-Therapie ab. Wenn eine initiale Chemotherapie z. B. nach Erreichen einer „best response“ pausiert wurde, besteht bei Progress grundsätzlich die Möglichkeit, die initiale Therapie erneut anzuwenden. Dies gilt für Mono- und Kombinationstherapien. Hingegen sollte bei Progression unter oder relativ kurzfristig nach einer Primärtherapie auf ein alternatives Therapieprotokoll gewechselt werden.

Nach vorhergehender FOLFIRI-Therapie bietet sich eine Therapie entsprechend dem FOLFOX-Protokoll an [463, 539] oder Irinotecan plus Cetuximab. Nach Beginn mit einer FOLFOX-Therapie

bietet sich die Umstellung der Therapie auf FOLFIRI an [539]. Nach 5-FU-Monotherapie sind Therapiemöglichkeiten die Irinotecan-Monotherapie [117, 465] oder die Therapie entsprechend dem FOLFOX-Protokoll [463]. Die Therapieabfolge 5-FU-Bolusprotokoll gefolgt von 5-FU-Infusionsprotokollen, ohne Erweiterung durch eine zweite oder evtl. dritte Substanz, kann nicht mehr empfohlen werden.

Ebenso wie die Second-line-Therapie wird auch die Third-line-Therapie von den vorausgehenden Therapien bestimmt. Randomisierte Phase-III-Studien zur Indikation und optimalen Sequenz in der Third-line-Therapie liegen nicht vor. Mögliche Therapiekombinationen sind 5-FU + FS oder Capecitabin + Mitomycin (Evidenzstärke 5), Irinotecan/Cetuximab (Evidenzstärke 2a).

Empfehlung

Anhand der bisherigen Daten kann derzeit keine therapeutische Reihenfolge der Chemotherapieprotokolle festgelegt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

In einer randomisierten Studie, in der eine initiale Therapie von Oxaliplatin gefolgt von Irinotecan bei Progress (jeweils in Kombination mit 5-FU/FS) mit einer initialen Therapie von Irinotecan gefolgt von Oxaliplatin bei Progress (jeweils in Kombination mit 5-FU/FS) verglichen wurde, war keine Reihenfolge überlegen [539].

Empfehlung

Eine palliative Chemotherapie sollte in der Regel bis zum nachweisbaren Progress fortgesetzt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

Abhängig von der Toxizität sollte die Therapiedurchführung bis zum Tumorprogress erfolgen. Für die 5-FU-Monotherapie liegen Ergebnisse vor, die auch eine Therapiebegrenzung und erneute Therapieaufnahme bei Progress gegenüber der durchgehenden Therapie gerechtfertigt erscheinen lassen [367]. Ähnliche Ergebnisse für die zu bevorzugenden Kombinationstherapien liegen nicht vor. In der OPTIMOX-Studie wurde lediglich zur Einsparung der Toxizität die Applikation von Oxaliplatin pausiert, während 5-FU/Folinsäure weiter gegeben wurde.

Bis zur Klärung dieser Fragestellung im Rahmen von Studien muss die Entscheidung bezüglich einer Fortsetzung oder Unterbrechung der Therapie individuell gefällt werden.

Empfehlung

Wird das Ziel einer sekundären Metastasenresektion verfolgt, sollte die Kombination Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure entsprechend dem FOLFOX-Protokoll eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Anmerkungen

Für die neoadjuvante Chemotherapie zur Induktion einer sekundären Resektabilität von Lebermetastasen ist die Datenlage für das FOLFOX-Schema deutlich besser als für FOLFIRI [14]. Daher sollte das FOLFOX-Schema derzeit den Vorzug erhalten.

Vorgehen bei resektablen Metastasen

Empfehlung

Patienten mit auf die Leber oder Lunge beschränkten resektablen Metastasen sollten primär reseziert werden (Evidenzstärke 4). Eine Indikation für eine adjuvante Therapie nach R0-Resektion (Evidenzstärke 2a) oder neoadjuvante Therapie (Evidenzstärke 3b) außerhalb von Studien besteht nicht.

Empfehlungsgrad: A, starker Konsens

Anmerkungen

Die Indikation zur primären Resektion von Lebermetastasen hängt ab von Lokalisation der Lebermetastasen in Bezug zu großen Gefäßen, etwaigen vorhandenen Vorschädigungen der Leber (z. B. Steatosis) sowie erwartetem Residualvolumen nach Resektion und Erfahrung des Operateurs. Voraussetzung ist, dass eine R0-Resektion grundsätzlich möglich erscheint. Die Patienten sollten ausgewiesenen Zentren vorgestellt werden.

Die Indikation zur primären Resektion von Lungenmetastasen hängt ab von Lokalisation der Lungenmetastasen, etwaigen vorhandenen Vorschädigungen sowie zu erwartetem Residualvolumen nach Resektion sowie Erfahrung des Operateurs [325]. Es sollten parenchymchonende Verfahren angewendet werden. Voraussetzung ist, dass eine R0-Resektion grundsätzlich möglich erscheint. Die Patienten sollten ausgewiesenen Zentren vorgestellt werden.

Vorgehen bei isolierten inoperablen Lebermetastasen

Empfehlung

Patienten mit primär auf die Leber beschränkten inoperablen Metastasen sollten einer systemischen Chemotherapie zugeführt werden (Evidenzstärke 1a). Der Nutzen einer additiven lokalen Behandlung (z. B. Lasertherapie, Radiofrequenzablation) ist nicht erwiesen (Evidenzstärke 4).

Empfehlungsgrad: A, starker Konsens

Anmerkungen

Zur lokalen Tumorkontrolle bei funktionell inoperablen Metastasen gibt es eine Reihe von Verfahren wie Lasertherapie und Radiofrequenzablation, die eine lokale Tumorablation ermöglichen und für die Fallserien vorliegen, deren Stellenwert im gesamten onkologischen Behandlungskonzept jedoch ungeklärt ist [506, 565]. Daher sollte bei diesen Patienten primär eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. Die regionale ist der systemischen Chemotherapie nicht überlegen und sollte daher nicht außerhalb von Studien eingesetzt werden [284].

Resektion des Primärtumors bei primär metastasiertem kolorektalen Karzinom

Empfehlung

Eine Resektion des Primärtumors ist anzustreben, um Komplikationen wie Stenosen, Blutungen oder Tumoreinbruch in die Nachbarorgane zu vermeiden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2 b, starker Konsens

Anmerkungen

Ist die Entfernung des Primärtumors nicht möglich, kann die Passage durch eine lokale Tumorbehandlung, eine Umleitungsoperation oder eine Stomaanlage erhalten oder wiederher-

gestellt werden [226]. Zur lokalen Tumorbehandlung besteht die Möglichkeit einer Stentversorgung [38, 44, 330, 529, 544, 568] oder Durchführung einer Laser- bzw. Argonbeamertherapie [156, 187, 265]. Beim Rektumkarzinom besteht zusätzlich die Möglichkeit der Radiochemotherapie [115].

Bei einem chronischen Subileus aufgrund von Peritonealmetastasen sollte primär bei nicht akutem Abdomen eine Gastrografinpassage erfolgen. Bei isoliertem darstellbarem Passagestop besteht die Indikation zur explorativen Laparotomie. Bei nicht lokalisiertem Stop in der Gastrografinpassage besteht die Indikation zur konservativen Therapie ggf. mit Magensonde oder Ablauf-PEG bei rezidivierendem Erbrechen [158].

Vorgehen beim Lokalrezidiv

Beim pelvinen Tumorrezidiv beim Rektumkarzinom sollte eine individuelle Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom Befund und der Vorgeschichte insbesondere der verabreichten Strahlendosis getroffen werden. Besteht die Möglichkeit einer R0-Resektion, sollte ohne weitere präoperative Therapie eine primäre Operation erfolgen. Bei fraglicher R0-Resektibilität sollte soweit aufgrund vorangegangener Vorbestrahlung und Ausdehnung des Rezidivs eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgen [324].

Beim lokoregionären Lymphknotenrezidiv beim Kolonkarzinom sollte sofern möglich der Versuch einer kurativen kompletten Resektion erfolgen [499].

Vorgehen bei nichthepatischen oder nichtpulmonalen Fernmetastasen

Bei isolierten Knochenmetastasen sollte bei Schmerzsymptomatik eine lokale Strahlentherapie eingeleitet werden. Hierbei zeigte sich in einer Metaanalyse die Einzelhochdosistherapie der fraktionierten Therapie äquipotent [595]. Die Einzelhochdosistherapie sollte daher im Rahmen des gesamt-onkologischen Konzepts bevorzugt werden. Zusätzlich kann eine Biphosphonatgabe erfolgen. Bei Frakturgefährdung und drohender Querschnittlähmung ist eine Operation indiziert. Bei isolierten Hirnmetastasen sollte falls möglich eine operative Resektion erfolgen [155]. Bei Inoperabilität ist eine Strahlentherapie ggf. als stereotaktische Bestrahlung möglich [483].

Themenkomplex VIII: Nachsorge

Nach Diagnose und Therapie eines kolorektalen Karzinoms ist unabhängig vom Tumorstadium eine adäquate ärztliche Betreuung sinnvoll. Nach kurativer Therapie eines kolorektalen Karzinoms besteht für 5 Jahre ein erhöhtes Risiko für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv (3–24%), Fernmetastasen (25%) oder einen metachronen Zweitumor (1,5–10%) [81, 89, 147, 209, 225, 233, 241, 373, 432, 598]. Das Risiko ist höher bei genetischer Veranlagung [233] und bei fortgeschrittenen Tumorstadien [425, 494]. Die Qualität und die Art des gewählten Operationsverfahrens beeinflussen die Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven und das Überleben [81, 241]. Hieraus leitet sich grundsätzlich die Begründung für eine Nachsorge dieser Patienten ab: Ein Rezidiv sollte so früh entdeckt werden, dass ein operativer Zweiteingriff in kurativer Absicht möglich ist. Objektive Ziele sind neben

der Heilung oder Lebensverlängerung bei Rezidiv der Nachweis von Zweitumoren sowie der Nachweis und die Beseitigung nicht rezidivbedingter Folgen der Tumorkrankheit oder der operativen Therapie [489]. Subjektive Ziele der Nachsorge sind auf die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten ausgerichtet [489]. Ein zusätzliches Ziel stellt die Qualitätskontrolle der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dar. Die Effektivität der Nachsorge scheint jedoch marginal mit im Mittel 1% verbessertem Überleben im Gesamtkollektiv der nachgesorgten Patienten [289]. Daten aus 267 Artikeln zu diesem Thema wurden in einer Metaanalyse ausgewertet [290]. Um einem Patienten mit kolorektalem Karzinom ein Langzeitüberleben zu ermöglichen, wurden 360 positive Nachsorgeteste und 11 Zweitoperationen benötigt. Die übrigen 359 Nachsorgemaßnahmen und 10 Operationen waren entweder ohne therapeutischen Gewinn oder mit negativen Auswirkungen verbunden [290].

Empfehlung

Eine regelmäßige Nachsorge bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und frühem Tumorstadium (UICC I) ist nach R0-Resektion in Anbetracht der geringen Rezidivrate und der günstigen Prognose nicht zu empfehlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Anmerkungen

Patienten im UICC-Stadium I haben eine gute Prognose nach kurativer Resektion. Dabei erleiden häufiger Patienten mit pT2-Tumoren (UICC Ib) (13%) als mit pT1-Tumoren (UICC Ia) (4%) ein Rezidiv [577]. Insgesamt ist das Langzeitüberleben im Stadium UICC I entsprechend dieser prospektiven Kohortenstudie mit 86% sehr gut und erlaubt einen weitgehenden Verzicht auf eine programmierte Nachsorge.

Abweichend kann hiervon im Einzelfall nach leitliniengerechter Therapie bei Annahme eines hohen lokalen Rezidivrisikos aufgrund des endoskopischen oder intraoperativen Befundes (z.B. nach intraoperativer Tumoreröffnung) oder eines pathologischen Befundes (z.B. erhöhtes Risiko für Fernmetastasen bei Invasion perikolischer Venen [376, 528], angiolymphatischer Invasion [261, 300], G3/G4-Tumoren oder pT2-Tumoren) eine engmaschigere Nachsorge angezeigt sein (vgl. Themenkomplex IV).

Empfehlung

Nach R0-Resektion von kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums II und III sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (Tab. 3) indiziert.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1 a, starker Konsens

Diese sollten jedoch nur durchgeführt werden, wenn bei einem Rezidiv therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

Anmerkungen

Bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen (UICC-Stadium II und UICC-Stadium III) ist das Rezidivrisiko wesentlich höher [81, 89, 147, 209, 225, 233, 241, 373, 425, 432, 494, 598]. Zum Nutzen von Nachsorgemaßnahmen bei diesem Tumor gibt es 6 randomisierte kontrollierte Studien [294, 352, 408, 424, 484, 495] (Tab. 3), von denen nur zwei einen positiven Effekt auf das 5-Jah-

Tab. 3 Programmierter Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom UICC II oder III

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körp. Untersuch., CEA		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X ¹							X ²		
Abdomensonographie ³		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ⁴		X		X		X		X			
Spiralcomputertomographie ⁵	X										
Röntgen-Thorax (kein Konsens)											

¹ wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist

² bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom), nächste Koloskopie nach 5 Jahren

³ Eine Metaanalyse ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission, das einfachste und kostengünstigste Verfahren anzuwenden.

⁴ nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie

⁵ nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.

res-Überleben einer intensivierten Nachsorge im Vergleich zu einer „Standardnachsorge“ nachweisen konnten [424, 495]. Fast alle Studien schlossen auch Patienten im UICC-Stadium I ein.

Eine der beiden positiven Studien verglich die Effizienz einer risikoangepassten Nachsorge mit einer minimalen Nachsorge mit jeweils zusätzlicher Stratifizierung in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe für ein Rezidiv [495]. Ein hohes Risiko lag vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Adenokarzinom des tiefen Rektums mit tiefer anteriorer Resektion, Adenokarzinom der linken Kolonflexur mit Infiltration der Serosa (Dukes B; T3), CEA präoperativ $\geq 7,5$ ng/ml, Dukes C, schlechte Tumordifferenzierung (G3), muzinöses Adenokarzinom oder Siegelringzellkarzinom. Die Häufigkeit von kurativen Rezidivoperationen unterschied sich nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Allerdings führte die risikoadaptierte Nachsorge zu mehr kurativen Zweitoperationen und einem besseren 5-Jahres-Überleben [495]. Bevor eine derartige risikoadaptierte Nachsorge empfohlen werden kann, müssen weitere Studien abgewartet werden.

In der zweiten positiven Studie [424] unterschied sich die Art der eingesetzten Untersuchungsmethoden (klinische Untersuchung, Ultraschall, CEA, Röntgen-Thorax, Koloskopie) zwischen intensivierter und Standardnachsorge nicht wesentlich. In der intensiver nachgesorgten Gruppe erfolgten zusätzlich jährliche CT-Untersuchungen und die Intervalle der Vorstellungen waren kürzer. Die Standardnachsorge war durch zwei Untersuchungen im Abstand von 6 Monaten und danach jährlich festgelegt, während die intensiverte Nachsorge über zwei Jahre dreimonatliche Kontrollen, anschließend halbjährliche Kontrollen über drei Jahre und danach jährliche Untersuchungen vorsah. Röntgen-Thorax, Koloskopie und CT waren einmal pro Jahr vorgesehen. Bei symptomatischen Patienten erfolgten diese Untersuchungen auch früher. In der Gruppe mit Standardnachsorge fanden sich Lokalrezidive häufiger mit Fernmetastasen assoziiert, sie wurden seltener im Rahmen eines Nachsorgetermins und im Mittel um 10 Monate später entdeckt. Durch die intensivere Nachsorge erfolgten häufigere Nachresektionen in kurativer Absicht (65 vs 10%) und führten zu einem besseren 5-Jahres-Überleben (73 vs 58%) [424].

Zu einem anderen Ergebnis kommt eine Studie, die in beiden Gruppen gleich häufige Untersuchungsintervalle (alle 3 Monate über 2 Jahre, danach halbjährlich über 5 Jahre), aber lediglich in der intensiv nachgesorgten Gruppe jährlich Röntgen-Thorax, Computertomographie und Koloskopie vorsah. Nach 5 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich kein Unterschied im Überleben der beiden Gruppen, so dass die Autoren feststellen, dass auf diese zusätzlichen invasiven Untersuchungsmethoden verzichtet werden kann [484]. Dies bestätigt auch die Arbeit von Pietra et al. [424], in der die Häufigkeit kurativ angehabter Fernmetastasen in Leber und Lunge keinen Unterschied zeigte, obwohl beide Gruppen mit diesen invasiven Techniken untersucht wurden. Möglicherweise spielt eher das Untersuchungsintervall als der programmierte Einsatz invasiver Diagnostik die entscheidende Rolle. Engmaschigere Kontrollen erwiesen sich allerdings in einer weiteren kontrollierten, randomisierten Studie [294] als nicht wirksam auf das Überleben. In dieser Studie wurden nicht die Untersuchungsmethoden, sondern lediglich die zeitlichen Abstände in den beiden Gruppen variiert. Diese lagen in der intensiv nachgesorgten Gruppe mit halbjährlichen Abständen für drei Jahre [294] in einem Rhythmus, wie er sich in der „Standardnachsorge“ der Studie von Pietra et al. [424] fand.

Verschiedene Metaanalysen von 5 der randomisierten und kontrollierten Studien (1 positive, 4 negative) [78, 269, 289, 290, 446, 461] ergaben einen geringen Überlebensvorteil für die Durchführung von mehr Maßnahmen in der Nachsorge gegenüber weniger Testen. Eine Bildgebung zur Beurteilung der Leber erwies sich ebenfalls in der Nachsorge als signifikant besser. Die Signifikanz ging jedoch verloren, wenn beide Ergebnisse nicht als Odds ratio, sondern als Risikodifferenz berechnet wurden [269]. Eine aktive Nachsorge führte nur zu einem marginalen Überlebensvorteil nach 5 Jahren von 0,5 bis 2% [289]. Ein psychologischer Nutzen ist für die betroffenen Patienten aus Nachsorgemaßnahmen abzuleiten [414]. Aussagen zu Art und Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen können nicht sicher gemacht werden, da hierzu gute Studien fehlen [52, 53, 457]. Eine Nachsorge adaptiert an die UICC-Stadien oder die Auswirkungen eines kompletten Verzichts auf eine Nachsorge wurden bisher in keiner prospektiven Studie geprüft.

Wegen der insgesamt unbefriedigenden Datenlage legte sich die Expertenkonferenz trotz eines Härtegrades 1 a bei Vorliegen von mehreren Metaanalysen lediglich auf den Empfehlungsgrad B für das programmierte Vorgehen in der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms des UICC-Stadiums II und III fest.

Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge

Zu den Inhalten der Nachsorge werden folgende Empfehlungen gegeben:

Empfehlung

Eine symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

Anmerkungen

Anamnese und körperliche Untersuchung tragen wenig zur frühzeitigen Entdeckung eines Rezidivs bei kolorektalem Karzinom bei. Dennoch sollten diese ärztlichen Basismaßnahmen vor jeder weiteren Untersuchung erfolgen [52, 127]. Hierfür sprachen sich alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz aus.

Empfehlung

Die Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) wird alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre empfohlen. Ein erhöhter CEA-Wert erfordert eine weitere Diagnostik, berechtigt aber nicht zum Beginn einer systemischen Chemotherapie bei Verdacht auf ein metastasiertes Tumorstadium.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, starker Konsens.

Anmerkungen

CEA erwies sich in der Nachsorge bei der frühzeitigen Entdeckung von Lebermetastasen besser als Koloskopie, Computertomographie und Sonographie [136, 347, 424]. Eine Metaanalyse von 7 nicht randomisierten Studien zeigte einen Überlebensvorteil von 9% für Patienten, bei denen im Nachsorgeprogramm CEA enthalten war [78]. Andere Studien führten zu keinem oder nur zu einem minimalen Nutzen [135, 408]. CEA wird in der Nachsorge in einer Literaturübersicht nicht empfohlen [53]. Amerikanische (ASCO) und europäische (EGTM, European Group on Tumor Markers) Leitlinien zur Nachsorge enthalten jedoch das CEA [52, 127, 136], wobei die Bestimmung alle 2–3 Monate in den ersten 2 Jahren empfohlen wird.

30% aller kolorektalen Tumoren setzen CEA nicht frei [377, 473], während 44% der Patienten mit normalen präoperativen Werten postoperativ einen Anstieg zeigen [605]. Bei der weiteren Abklärung des erhöhten CEA-Wertes sind bildgebende Verfahren und gegebenenfalls 18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie [30, 252] einzusetzen. Wegen der insgesamt widersprüchlichen Daten für einen Einsatz von CEA in der Nachsorge kolorektaler Karzinome wich die Expertenkonferenz von den ASCO- und EGTM-Empfehlungen ab und legte halbjährliche statt vierteljährliche Bestimmungsintervalle in den ersten 2 Jahren fest.

Empfehlung

Die routinemäßige Bestimmung von Laborwerten im Rahmen der Nachsorge ist nicht zweckmäßig.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3 b, starker Konsens.

Anmerkungen

In zahlreichen Studien zur Nachsorge war die Bestimmung von Leberenzymen im Serum Bestandteil des Nachsorgeprogramms. Eine Studie zeigte jedoch, dass CEA und andere bildgebende Verfahren früher pathologisch ausfallen als die Leberfunktionsproben [457]. Aus diesem Grunde wird von einer routinemäßigen Bestimmung dieser Serumparmeter abgeraten. Ähnliches gilt für die Bestimmung eines Blutbildes [127].

Empfehlung

Die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ist für die Nachsorge nicht geeignet.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3 b, starker Konsens.

Anmerkungen

Die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ist für die Nachsorge nicht geeignet. Nur 12% der lokalen Tumorrezidive führten zu einer oberflächlichen Verletzung der Schleimhaut [473]. Reihenuntersuchungen bei 1217 Patienten nach durchgemachtem kolorektalem Karzinom zeigten eine sehr niedrige Sensitivität und Spezifität dieses Testes für einen Rezidivtumor oder Polypen [17].

Empfehlung

Die Sonographie ist zur Erkennung von Lebermetastasen technisch geeignet. Ihr Routineeinsatz ist aufgrund der Datenlage nicht gesichert. Die Expertenkommission bewertet die Sonographie als einfachstes und kostengünstigstes Verfahren und schlägt daher ihre Nutzung zur Diagnostik auf Lebermetastasen vor.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 5, starker Konsens.

Anmerkungen

Die Sensitivität der Sonographie zum Nachweis von Lebermetastasen schwankt in einem weiten Bereich zwischen 53 und 82% [53]. Sie ist der Computertomographie in dieser Hinsicht in den meisten Studien unterlegen. In einer kontrollierten randomisierten Studie [352] erwies sich der Einsatz von Sonographie und Computertomographie ohne Einfluss auf Überleben und Resektionsrate der nachgesorgten Patienten. Lediglich in einer Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien stellte sich der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens zur Beurteilung der Leber als statistisch signifikanter Überlebensvorteil dar [269]. Erfolgte die Berechnung dieses Ergebnisses nicht als Odds ratio, sondern als Risikodifferenz, so war dieser Vorteil nicht mehr nachweisbar [269]. Da die Sonographie schneller und kostengünstiger als andere bildgebende Verfahren ist, wurde von den Teilnehmern der Konsensuskonferenz der abdominelle Ultraschall zur Entdeckung von Lebermetastasen in der Nachsorge empfohlen.

Empfehlung

Die Endosonographie (EUS) ist zur Erkennung von Lokalrezidiven beim Rektumkarzinom insbesondere in Kombination mit der EUS-gesteuerten Biopsie geeignet. Zum routinemäßigen primären Einsatz in der Nachsorge kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3 b, starker Konsens

Anmerkungen

Endosonographische Nachsorgeuntersuchungen beim Rektumkarzinom erwiesen sich in einer Studie zur Erkennung von

lokoregionären Rezidiven nach sphinktererhaltender Rektumresektion als hilfreich, wenn dieses Verfahren mit einer EUS-gesteuerten Biopsie kombiniert wurde [255]. 68 perirektalen Läsionen in der EUS standen 36 tatsächliche Lokalrezidive bei 312 Patienten gegenüber. 12 Rezidive konnten mittels Proktoskopie erkannt werden. Bei 22 der endosonographisch gesehenen Läsionen war die Histologie positiv. Bei 41 Läsionen war sie negativ und bei 5 wurde kein verwertbares Ergebnis erhalten. Bei 18 der 68 Patienten beeinflusste die Endosonographie das weitere Vorgehen [255]. Zur primären Diagnostik wird die EUS in der Nachsorge wegen der mit der Biopsie verbundenen Invasivität nicht empfohlen. Sie ist jedoch bei der weiteren Abklärung von mit anderen Methoden entdeckten lokoregionären Rezidiven des Rektumkarzinoms nützlich.

Empfehlung

Die Computertomographie ist zur Erkennung von Lebermetastasen, von Lokalrezidiven im kleinen Becken sowie von Lungenmetastasen technisch geeignet. Die Datenlage spricht gegen einen routinemäßigen Einsatz der Computertomographie in der Nachsorge.
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 1 b, starker Konsens

Anmerkungen

In einer randomisierten kontrollierten Studie zeigte der Einsatz der Computertomographie (CT) in der Nachsorge keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten [484]. Zwar wurden die Leberherde hierdurch etwas früher entdeckt (12 von 20 waren asymptomatisch), aber die CT steigerte nicht die Zahl kurativer Leberresektionen. CEA zeigte in einigen Studien ein Tumorrezidiv früher an als regelmäßige CT-Untersuchungen [424, 484, 520].

Empfehlung

Zum Stellenwert der Röntgenuntersuchung des Thorax in der Nachsorge war keine Konsensfindung möglich.
Evidenzstärke 1 b, kein Konsens

Anmerkungen

Die Röntgenuntersuchung des Thorax ist in vielen Nachsorgeprogrammen enthalten. 6% der in eine randomisierte und kontrollierte Studie eingeschlossenen Patienten entwickelten im Verlauf der Nachsorge Lungenmetastasen [484]. Vier asymptomatische Metastasen (bei 157 Patienten) wurden bei regelmäßig wiederholten Thoraxaufnahmen entdeckt, wovon 3 isoliert waren und operiert werden konnten. Nur einer dieser Patienten überlebte den Beobachtungszeitraum. In der Gruppe der Patienten ohne regelhaftes Röntgen des Thorax wurden 4 isolierte Metastasen der Lunge nachgewiesen, wovon 1 operiert wurde, ohne dass der Patient längerfristig überlebte [484]. In einer weiteren Studie wurden 12 mit potenziell kurativ angehbaren Lungenmetastasen (0,9%) von insgesamt 1356 Patienten durch diesen Test entdeckt [207]. Die meisten übrigen Studien sind Fallserien ohne Vergleichsgruppe [127]. Es kann aufgrund dieser Datenlage keine Empfehlung für regelhafte Röntgen-Thoraxuntersuchungen gegeben werden [53]. In der Konsensuskonferenz konnte diesbezüglich jedoch kein mehrheitlicher Konsens gefunden werden. Etwa die Hälfte der Teilnehmer war der Meinung, dass trotz der fehlenden Evidenz eine regelmäßige Röntgenuntersuchung des Thorax Bestandteil des Nachsorgeprogramms sein sollte.

Empfehlung

Die Koloskopie ist geeignet, Lokalrezidive oder Zweittumoren zu erkennen. Alle Patienten sollten prä- oder innerhalb von 6 Monaten postoperativ eine komplette Koloskopie erhalten. Eine Koloskopie ist nach 3 Jahren und anschließend alle 5 Jahre erforderlich, um metachrone Karzinome oder Polypen zu erkennen.
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2 b, starker Konsens

Die Sigmoidoskopie ist geeignet, Lokalrezidive und Zweittumoren im eingesehenen Bereich zu erkennen. Zusätzliche Sigmoidoskopien sind nur beim Rektumkarzinom vom UICC-Stadium II und III bei Patienten durchzuführen, die keine neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie erhielten.
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Die starre Rektoskopie ist geeignet, beim Rektumkarzinom Lokalrezidive und Anastomosenveränderungen zu erkennen. Sie kann als alternatives Verfahren zur Sigmoidoskopie angewandt werden.
Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Kolonkontrasteinlauf, virtuelle Kolonographie und PET haben in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert.
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

Anmerkungen

Die Koloskopie ist eine invasive Untersuchung, die Kosten und Komplikationen (0,2% Perforationen; [11]) verursacht, um eine relativ geringe Rate an Lokalrezidiven oder metachronen Tumoren in der Nachsorge zu entdecken. Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom beträgt die kumulative Inzidenz für ein metachrones Karzinom 1,5% nach 5 Jahren [209]. Die relative Risikoinzidenz ist damit 1,6-mal höher als in der Normalbevölkerung und 6,8-mal höher als bei Patienten, die aufgrund adenomatöser Polypen in der Anamnese häufiger koloskopiert wurden [209].

Von 1247 intensiv nachgesorgten Patienten erlitten 44% ein Rezidiv [202]. Bei 40% dieser Fälle erfolgte eine Operation in kurativer Absicht, die nur bei der Hälfte tatsächlich auch entsprechend durchgeführt werden konnte. Das 5-Jahres-Überleben dieser Patienten lag bei 23%. Letztendlich profitierten 28 der 1247 Patienten von der Nachsorge. Durch Endoskopie und Röntgen zusammen wurden nur 33% der kurativen Eingriffe induziert [202].

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die Mortalität von Patienten mit kolorektalem Karzinom, die wenigstens eine Koloskopie nach der Diagnose erhielten, mit Patienten verglichen, die keine weitere Endoskopie bekamen. In der Kohorte mit mindestens einer Koloskopie erfolgte die erste „Nachsorgekoloskopie“ bei 52% im ersten Jahr, bei 78% innerhalb der ersten 18 Monate und bei 88% innerhalb von 2 Jahren. Die absolute Reduktion des Mortalitätsrisikos nach 5 Jahren in der Gruppe mit mindestens einer koloskopischen Nachsorgeuntersuchung lag bei 12% und die relative Risikoreduktion bei 29% [165]. Nicht alle Koloskopien in dieser Studie erfolgten allerdings ausschließlich aus Gründen der Nachsorge.

Prospektiv randomisierte Studien untersuchten die Auswirkungen einer regelmäßigen Koloskopie neben weiteren Testen auf das Überleben nach kurativer Resektion des Kolonkarzinoms.

Eine intensiv nachgesorgte Gruppe erhielt jährliche Koloskopien, CT der Leber und Röntgenthoraxuntersuchungen, während in der Kontrollgruppe nur bei Symptomen und regelhaft nach 5 Jahren untersucht wurde [484]. In der intensiv nachgesorgten Gruppe wurden dadurch zusätzlich 505 Koloskopien und 24 Kolonkontrasteinläufe durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurden 13 symptomatische metachrone oder Rezidivkarzinome entdeckt, in der intensiv nachgesorgten Gruppe fanden sich 10 derartige Läsionen, die bis auf ein Rezidiv alle zusätzliche klinische oder bei weiteren Nachsorgetesten auffällige Befunde zeigten. Die Koloskopie entdeckte in der ersten Gruppe 5 und in der zweiten Gruppe 3 Karzinome [484]. Nur 1 Patient in der letzteren Gruppe war asymptomatisch, so dass nur 1 von 167 von regelmäßigen koloskopischen Nachsorgeuntersuchungen profitierte. In einer Metaanalyse verschiedener randomisierter kontrollierter Studien bestätigte sich, dass die koloskopische Nachsorge weniger effektiv als die Suche nach extramuralen Rezidiven ist [446]. Durch regelmäßige Koloskopien bei 175 Patienten nach Operation wegen kolorektaler Karzinome beginnend nach einem Jahr und danach im zweijährlichen Rhythmus wurden in einer prospektiven Studie 11 Anastomosenrezidive entdeckt, von denen 8 erneut operiert werden konnten [45]. Da sich Rezidive nur bei rektosigmoidalen Karzinomen und fortgeschrittenen Stadien (Dukes B und C) fanden, empfehlen die Autoren nur in diesen Fällen eine Sigmoidoskopie nach 6, 15 und 24 Monaten. Ausschließlich durch die prä- und unmittelbar postoperativen Koloskopien wurden Zweitkarzinome oder signifikante Polypen entdeckt. Entsprechend sollten nachfolgende Koloskopien im Abstand von 3 (bei initial vorhandenen weiteren Polypen) oder 5 Jahren (bei initial isoliert vorhandenem Karzinom) erfolgen [45, 370]. In ähnlicher Weise waren nach Entfernung von Polypen dreijährige Intervalle zwischen den Koloskopien gleich wirksam wie jährliche Kontrollen [605].

Bei der endoskopischen Nachsorge muss zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen unterschieden werden, da die Rate an Lokalrezidiven beim Rektumkarzinom wesentlich höher ist [81, 225, 241, 373, 432, 586].

Dies gilt insbesondere dann, wenn keine total mesorektale Exzision [81, 432] bzw. neoadjuvante oder adjuvante [449, 579] Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Ein kurativ angehbares lokoregionäres Rezidiv fand sich in einer retrospektiven Studie nur bei 3,8% (37 von 978) aller R0-operierten Rektumkarzinome [373], so dass regelmäßige Rektosigmoidoskopien in der Nachsorge von Rektumkarzinomen nur bei Patienten ohne neoadjuvante oder adjuvante Therapie und entsprechend erhöhtem Lokalrezidivrisiko durchgeführt werden sollten.

Wichtig ist bei allen kolorektalen Karzinomen die Durchführung einer kompletten Koloskopie präoperativ oder bei einer nicht passierbaren Stenose 3–6 Monate postoperativ, um synchrone Tumoren auszuschließen [579]. Nachfolgende Koloskopien sollten erstmals nach 3 Jahren und bei einem unauffälligen Befund alle 5 Jahre erfolgen [579].

Zeitlicher Ablauf der Nachsorge

In den ersten beiden Jahren nach der Operation eines kolorektalen Karzinoms treten 80% der Rezidive auf, wobei nach 5 Jahren praktisch keine neuen Rezidive mehr festgestellt werden [142].

Dies gilt auch für das Rektumkarzinom, obwohl bei dieser Tumorklassifikation auch später noch lokoregionäre Rezidive beobachtet wurden [373]. Dies rechtfertigt jedoch nicht, die Nachsorge über das fünfte postoperative Jahr hinaus auszudehnen.

In den meisten Studien wurden die Nachsorgeintervalle im ersten und zweiten postoperativen Jahr mit 3 Monaten kürzer gehalten als in den darauffolgenden Jahren [352, 408, 424, 484]. Dreimonatliche Intervalle erwiesen sich in einer Studie bei ansonsten gleichen Untersuchungsmethoden besser als Kontrollen in 6 monatlichen Abständen [424]. Allerdings erhielten die Patienten in der dreimonatlich nachgesorgten Gruppe jährlich noch zusätzlich eine CT, die sich in einer anderen Studie in der Nachsorge jedoch als nutzlos erwies [484]. Die Konsensuskonferenz entschied sich bei Fehlen eindeutiger Daten für Untersuchungsintervalle von 6 Monaten in den ersten 2 Jahren. Über den Zeitpunkt nach 5 Jahren sollten lediglich Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen.

Altersbegrenzung der Nachsorge

In kontrollierten Studien zur Nachsorge wurden Patienten bis 87 Jahre [294, 352, 408, 424, 484, 495] eingeschlossen. Aus diesen Studien kann keine Altersbegrenzung abgeleitet werden. Sinnvollerweise sollten jedoch Operabilität, biologisches Alter, Begleiterkrankungen und der Wille, sich gegebenenfalls erneut operieren zu lassen, die Art und Dauer der Nachsorge bestimmen.

Sonderfälle

Empfehlung

Nach lokaler Abtragung eines pT1-low-risk-Karzinoms sollten lokale endoskopische Befundkontrollen nach 6, 24 und 60 Monaten erfolgen (siehe auch IV Vorgehen bei Adenomen mit Karzinom).
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Nach palliativer Tumorsektion (R2-Resektion) sind programmierte Nachsorgeuntersuchungen nicht erforderlich.
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Bei Patienten mit einem Karzinom bei HNPCC sind nach Hemikolektomie koloskopische Untersuchungen und nach subtotaler Kolektomie rektoskopische Untersuchungen in jährlichen Intervallen angezeigt (s. auch III Hereditäres Non-Polyposis-Coli-Kolonkarzinom [HNPCC]).
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom bei familiärer Adenomatosis coli (FAP) sollte nach Anlage eines Ileum-Pouches jährlich eine Pouchoskopie durchgeführt werden (s. auch III Familiäre adenomatöse Polyposis [FAP]).
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

Nach Ileorektostomie ist die Rektoskopie in vier- bis sechsmonatlichen Abständen erforderlich (s. auch III Familiäre adenomatöse Polyposis [FAP]).
Empfehlungsgrad: A, Härtegrad 2a

Rehabilitation nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms

Auftrag der Rehabilitation sind die möglichst weitgehende Beseitigung – zumindest aber Kompensation – tumor- oder

therapiebedingter Folgen sowie die Hilfestellung bei der Akzeptanz verbleibender Behinderungen mit dem Ziel einer selbstbestimmten Teilhabe am gesellschaftlichen Leben.

Empfehlung

Der Nutzen einer Anschlussheilbehandlung (AHB) und von Rehabilitationsmaßnahmen (hinsichtlich besserer Lebensqualität, besserer Leistungsfähigkeit, besserer Arbeitsfähigkeit, längerem krankheitsfreien Überleben, längerem Gesamtüberleben) ist bisher durch prospektive Studien nicht untersucht. Den Patienten, die die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllen, sollte eine AHB oder Rehabilitation angeboten werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5

Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, edukative, trainierende, psychosoziale und berufsfördernde Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5

Anmerkungen

Ziel jeder Rehabilitation sind Sicherung und erforderlichenfalls Verbesserung der Lebensqualität des Betroffenen, wobei die Notwendigkeit dieser Maßnahmen individuell einzuschätzen ist. Rehabilitation ist vom Gesetzgeber als sozialer Anspruch definiert (SGB I, § 19). Art und Umfang der erforderlichen Leistungen werden im SGB I (§ 29), SGB V (Krankenversicherung), SGB VI (Rentenversicherung), SGB III (Arbeitsförderung), ferner im RehAnglG und im SGB IX konkretisiert.

Der Rehabilitationsbedarf nach Behandlung von kolorektalen Tumoren ist äußerst variabel und im Wesentlichen abhängig von Art und Ausmaß des operativen Vorgehens sowie der Therapiefolgen (Kontinenzprobleme, sexuelle Funktionsstörungen, Stoma usw.). Rehabilitationsverfahren sollten bei definiertem Rehabilitationsbedarf und individueller Rehabilitationsfähigkeit möglichst im Anschluss an die Primärtherapie stattfinden.

Gerade bei besonderen Therapiefolgen können stationäre Rehabilitationsverfahren erforderlich sein, um die benötigten Maßnahmen koordiniert und konzentriert einzusetzen.

Daten, die die Wertigkeit von Rehabilitationsverfahren ausreichend belegen, existieren nicht.

Psychosoziale Beratung und gegebenenfalls Betreuung sind wünschenswert bei Problemen der psychischen Verarbeitung des Tumorleidens, bei Therapiefolgen, bei sozialen Anpassungsstörungen sowie bei der beruflichen Wiedereingliederung [184, 414, 491].

Kontakte mit erfahrenen Gleichbetroffenen können gerade bei der psychischen Verarbeitung oder der Anpassung an eine veränderte Lebenssituation die wesentliche Hilfe für einen Neubetroffenen darstellen. Gleichbetroffene können durch ihr eigenes Beispiel sowie ihre Erfahrungen im Alltagsleben mit Krankheit und Behinderung glaubwürdig vermitteln, dass eine hohe Lebensqualität auch dann möglich ist. Deswegen sollten Kontaktaufnahmen oder Vermittlung zu Selbsthilfeorganisationen erfolgen.

Anlage 1

Amsterdam-Kriterien (AC, AC1 = nur KRK, AC2 = auch extrakolische Manifestationen) [555, 560]

1. mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoz. Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel (Ureter/Nierenbecken));
2. mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen;
3. ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen;
4. ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre;
5. Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis.

Anlage 2

Bethesda-Kriterien [459]

1. Patienten mit Krebserkrankungen in Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen;
2. Patienten mit zwei HNPCC-assoziierten Karzinomen einschließlich synchroner und metachroner kolorektaler Karzinome oder assoziierter extrakolischer Karzinome (Endometrium-, Ovarial-, Magen-, Dünndarm-, Gallenwegskarzinom, Karzinome im Bereich des Nierenbeckens oder Ureters);
3. Patienten mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradigen Verwandten mit kolorektalem oder assoziiertem extrakolischen Karzinom und/oder einem kolorektalen Adenom; eine der Krebserkrankungen wurde im Alter < 45 Jahre diagnostiziert, das Adenom < 40 Jahre;
4. Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom, diagnostiziert im Alter < 45 Jahre;
5. Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom mit einem undifferenzierten (solid/cribiformen) Zelltyp in der Histopathologie, diagnostiziert im Alter < 45 Jahre

Anlage 3

Überarbeitete Bethesda-Kriterien [549]

Tumoren von Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sollten auf eine Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden:

1. Diagnose eines KRK vor dem 50. Lj.;
2. Diagnose von syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v. a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome, Dünndarm) unabhängig vom Alter bei Diagnose;
3. Diagnose eines KRK vor dem 60. Lj. mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (tumorinfiltrierende Lymphozyten, Crohn's like lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom);
4. Diagnose eines KRK bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. Lj.;
5. Diagnose eines KRK bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, unabhängig vom Alter.

Teilnehmer:

Abholz HH	Düsseldorf	DEGAM	zur Teilnahme eingeladen
Adler G ¹	Ulm	DGVS	
Altenhofen L	Köln	ZI	
Bechstein WO	Frankfurt	DGC/DGVC	
Becker H	Göttingen	DGVS	
Brambs HJ	Ulm	DRG	
Budach	Tübingen	DEGRO	
Büttner R	Bonn	DGP	
Classen M	München	DGVS	
Dürsch M	Erlangen	DGC	
Dunst J	Halle	DEGRO	
Eickhoff A	Ludwigshafen	DGVS	
Encke A	Frankfurt	AWMF	
Englert G	Frising	ILCO	
Epplen J	Bochum	DGHG	
Feuerbach S	Regensburg	DRG	
Fibbe C	Hamburg	DGVS	
Fischbach W	Aschaffenburg	DGVS	Vorbereitung
Fleig W	Halle	DGVS	
Flenker I	Dortmund	ÄKMünster	
Fölsch U	Kiel	DGIM	Vorbereitung
Frühmorgen P	Ludwigshafen	DGVS	
Gabbert H	Düsseldorf	DGP	
Galandi D	Freiburg		
Gibis B	Berlin	KBV/ZI	Vorbereitung
Graeven U	Bochum	DGVS/DGHO	
Hahn S	Bochum		
Haß M	Freising	ILCO	
Hegewisch-Becker S	Hamburg	DGHO	
Heike M	Dortmund	DGHO	
Hinkelbein W	Berlin	DRG	
Hoecht S	Berlin	DEGRO	
Hofheinz RD	Mannheim	DGHO	
Hohenberger W	Erlangen	DGC/DGVC/DKH	
Holstege A	Landshut	DGVS	
Hüppe D	Herne	DGVS	
Jauch KW	München	DGC	
Junginger T	Mainz	DGC/DGVC	
Kirchner Th	Erlangen	DGP	
Kleber G	Aalen	DGVS	
Köhne CH	Dresden	DGHO	
Kopp I	Marburg	AWMF/DGC	
Kossow KD	Köln	BVAllgemeinärzte Deutschlands	zur Teilnahme eingeladen
Kubicka S	Hannover	DGVS	
Kühbacher T	Kiel	DGVS	
Kullmann F	Regensburg	DGVS	
Kunstmann E	Bochum	DGVS	
Langer P	Marburg	DGC	
Layer P	Hamburg	DGVS	Vorbereitung
Lehnert T	Heidelberg	DGC/DGVC	
Liebe S	Rostock	DGVS	
Lochs H	Berlin	DGVS	
Maar C	München	Felix Burda Stiftung	
Manns M	Hannover	DGVS	Vorbereitung
Mauer G	Berlin	KBV/ZI	
Metzinger B	Bergisch-Gladb.	IKK Bundesverband	zur Teilnahme eingeladen
Möslein G	Düsseldorf	DGC/DGVC	

Mössner J	Leipzig	DGVS	
Neuhaus H	Düsseldorf	DGVS	Vorbereitung
Ockenga J	Berlin	DGVS	
Overkamp F	Recklinghausen	DGHO	
Pausch J	Kassel	DGP/DGVS	
Petrasch S	Duisburg	DGVS/DGHO	
Pommer G	Oldenburg	DGVS/DGCP	
Porschen R	Tübingen	DGVS	
Pox C	Bochum	DGVS	
Propping P	Bonn	DGHG/DGH	
Raab HR	Oldenburg	DGC/DGVC	
Reichart P	Berlin	DGHO	Vorbereitung
Reingruber B	Erlangen	DGC	
Reiser M	Bochum	DGVS	
Riemann J	Ludwigshafen	DGVS	
Rothmund M	Marburg	DGC/DGCV	Vorbereitung
Rüschoff J	Kassel	DGP	
Sauer R	Erlangen	DEGRO	
Sauerbruch T	Bonn	DGVS	
Scheppach W	Würzburg	DGVS	
Schmiegel W	Bochum	DGVS/DKH	
Schmitt W	München	DGVS	
Schmoll HJ	Halle	DGHO	
Schölmerich J	Regensburg	DGVS	
Schulmann K	Bochum	DGVS	
Seeber S	Essen	DGHO	
Selbmann HK	Tübingen	Institut für Medizin. Informationsverarb.	
Sieg A	Östringen	DGVS	
Stange E	Stuttgart	DGVS	
Steder-Neukamm U	Leverkusen	DCCV e. V.	
Steiner M	Ihringen	Berufsverband der Frauenärzte e. V.	
Strauch M	München	DGVS/BDI	
Strumberg D	Essen	DGHO	
Vanhoefer U	Essen	DGHO	
Vieth M	Magdeburg	DGP	
Vogl T	Frankfurt	DRG	
Wagener C	Hamburg	DGKC	
Weitz J	Heidelberg	DGVS/DGC	
Wilke H	Essen	DGHO	Vorbereitung
Wittekind C	Leipzig	DGP	
Zamboglou N	Offenbach	DEGRO	
Zeit M	Homburg	DGVS	

¹ Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGC); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (DGHG); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie; Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsellkrankheiten (DGVS); Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche vereinigte Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKC); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der BRD (ZI)

Literatur

- 1 Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465–1472
- 2 NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990; 264: 1444–1450
- 3 Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992; 10: 549–557
- 4 International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939–944
- 5 Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–987
- 6 International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356–1363
- 7 QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1588–1596
- 8 Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291–1304
- 9 Bekanntmachungen der Bundesärztekammer. Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dt Ärztebl* 2003; 100: A1297–1305
- 10 Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA et al. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430–433
- 11 Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74: 551–555
- 12 Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214–218
- 13 Abcarian H, Pearl RK. Simple technique for high ligation of the inferior mesenteric artery and vein. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 1138
- 14 Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347–353
- 15 Ahlquist DA, McGill DB, Fleming JL et al. Patterns of occult bleeding in asymptomatic colorectal cancer. *Cancer* 1989; 63: 1826–1830
- 16 Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119: 1219–1227
- 17 Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG et al. Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. *Jama* 1993; 269: 1262–1267
- 18 Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128: 900–905
- 19 Akerkar GA, Yee J, Hung R et al. Patient experience and preferences toward colon cancer screening: a comparison of virtual colonoscopy and conventional colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 310–315
- 20 Aldridge AJ, Simson JN. Histological assessment of colorectal adenomas by size. Are polyps less than 10 mm in size clinically important? *Eur J Surg* 2001; 167: 777–781
- 21 Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334: 155–159
- 22 Almendingen K, Hofstad B, Trygg K et al. Current diet and colorectal adenomas: a case-control study including different sets of traditionally chosen control groups. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 395–406
- 23 Almendingen K, Hofstad B, Trygg K et al. Smoking and colorectal adenomas: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 193–203
- 24 Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas? *Gut* 2003; 52: 747–751
- 25 Ambiru S, Miyazaki M, Ito H et al. Adjuvant regional chemotherapy after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999; 86: 1025–1031
- 26 American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *American College of Gastroenterology. Gastroenterology* 2000; 118: 1233–1234
- 27 Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351
- 28 Andreola S, Leo E, Belli F et al. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 25–29
- 29 Andrieu N, Launoy G, Guillois R et al. Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1904–1911
- 30 Annovazzi A, Peeters M, Maenhout A et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2003; 125: 1235–1245
- 31 Anthuber M, Fuerst A, Elser F et al. Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1047–1053
- 32 Arumugam PJ, Joseph A, Sweerts M et al. Severe dysplastic lesions in the colon – how aggressive should we be? *Colorectal Dis* 2002; 4: 345–347
- 33 Atkin W, Cook C, Cuzick J et al. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1291–1300
- 34 Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658–662
- 35 Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): V6–9
- 36 Au HJ, Mulder KE, Fields AL. Systematic review of management of colorectal cancer in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3: 165–171
- 37 Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et al. New occurrence and recurrence of neoplasms within 5 years of a screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1524–1529
- 38 Aviv RI, Shyamalan G, Watkinson A et al. Radiological palliation of malignant colonic obstruction. *Clin Radiol* 2002; 57: 347–351
- 39 Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 44–48
- 40 Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 163–166
- 41 Baron JA, Cole BF, Mott L et al. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 717–722
- 42 Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891–899
- 43 Baron JA, Sandler RS, Haile RW et al. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 57–62
- 44 Baron TH, Dean PA, Yates MR 3rd et al. Expandable metal stents for the treatment of colonic obstruction: techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 277–286
- 45 Barrier A, Houry S, Huguier M. The appropriate use of colonoscopy in the curative management of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 93–98
- 46 Barrier A, Martel P, Gallot D et al. Long-term functional results of colonic J pouch versus straight coloanal anastomosis. *Br J Surg* 1999; 86: 1176–1179
- 47 Barton JB, Langdale LA, Cummins JS et al. The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 499–503
- 48 Beets-Tan RG. MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. *Colorectal Dis* 2003; 5: 392–395
- 49 Befrits R, Ljung T, Jaramillo E et al. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 615–620
- 50 Benamouzig R, Deyra J, Martin A et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 328–336

- ⁵¹ Bensen S, Mott LA, Dain B et al. The colonoscopic miss rate and true one-year recurrence of colorectal neoplastic polyps. Polyp Prevention Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 194–199
- ⁵² Benson AB 3rd, Desch CE, Flynn PJ et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3586–3588
- ⁵³ Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000; 355: 395–399
- ⁵⁴ Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854–862
- ⁵⁵ Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71–74
- ⁵⁶ Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD et al. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997; 84: 1274–1276
- ⁵⁷ Bertario L, Presciuttini S, Sala P et al. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 225–234
- ⁵⁸ Bertario L, Russo A, Sala P et al. Predictors of metachronous colorectal neoplasms in sporadic adenoma patients. *Int J Cancer* 2003; 105: 82–87
- ⁵⁹ Bertario L, Russo A, Sala P et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1698–1707
- ⁶⁰ Beynon J. An evaluation of the role of rectal endosonography in rectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 131–139
- ⁶¹ Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease – based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985; 26: 146–150
- ⁶² Bingham SA, Day NE, Luben R et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1496–1501
- ⁶³ Birkner BR. [Evidence-based prevention of colorectal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2598–2603
- ⁶⁴ Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896–899
- ⁶⁵ Bohr J, Tysk C, Eriksson S et al. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846–851
- ⁶⁶ Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH et al. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999; 86: 1164–1170
- ⁶⁷ Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC et al. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 198–200
- ⁶⁸ Bond JH. Clinical relevance of the small colorectal polyp. *Endoscopy* 2001; 33: 454–457
- ⁶⁹ Bonelli L, Martines H, Conio M et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988; 41: 513–517
- ⁷⁰ Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR et al. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993; 53: 4230–4237
- ⁷¹ Botterill ID, Blunt DM, Quirke P et al. Evaluation of the role of preoperative magnetic resonance imaging in the management of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2001; 3: 295–303
- ⁷² Bradshaw N, Holloway S, Penman I et al. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut* 2003; 52: 1748–1751
- ⁷³ Brenner H, Arndt V, Sturmer T et al. Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer* 2001; 85: 972–976
- ⁷⁴ Brooker JC, Saunders BP, Shah SG et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 333–338
- ⁷⁵ Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90: 355–364
- ⁷⁶ Brown G, Richards CJ, Newcombe RG et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 211: 215–222
- ⁷⁷ Bruch HP, Schwandner O. Die totale mesoraktale Exzision beim Rektumkarzinom – das Dissektionsprinzip ohne kontrollierte Daten. *Viszeralchirurgie* 2002; 37: 6–11
- ⁷⁸ Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174–182
- ⁷⁹ Bulow S. Clinical features in familial polyposis coli. Results of the Danish Polyposis Register. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 102–107
- ⁸⁰ Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52: 742–746
- ⁸¹ Bulow S, Christensen IJ, Harling H et al. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 974–980
- ⁸² Burdick D, Prior JT. Peutz-Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up. *Cancer* 1982; 50: 2139–2146
- ⁸³ Burke CA, Beck GJ, Church JM et al. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 358–364
- ⁸⁴ Burke W, Petersen G, Lynch P et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 1997; 277: 915–919
- ⁸⁵ Burt RW. Screening of patients with a positive family history of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7: 65–79
- ⁸⁶ Burton S, Eddy B, Li WY et al. Reliability of pre-operative biopsies in the histological grading of colorectal adenocarcinomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85: 23–25
- ⁸⁷ Busstra MC, Siezen CL, Grubben MJ et al. Tissue levels of fish fatty acids and risk of colorectal adenomas: a case-control study (Netherlands). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 269–276
- ⁸⁸ Cairns S, Scholefield JH. Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): V1–2
- ⁸⁹ Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 388–393
- ⁹⁰ Camma C, Giunta M, Fiorica F et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Jama* 2000; 284: 1008–1015
- ⁹¹ Cao Y, Pieretti M, Marshall J et al. Challenge in the differentiation between attenuated familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: case report with review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1822–1827
- ⁹² Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT et al. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998; 83: 666–672
- ⁹³ Ceelen W, Pattyn P. Total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer: a review. *Acta Chir Belg* 2000; 100: 94–99
- ⁹⁴ Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 157–166
- ⁹⁵ Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ et al. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1888–1896
- ⁹⁶ Chapman MA, Buckley D, Henson DB et al. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 1346–1349
- ⁹⁷ Charnley RM, Morris DL, Dennison AR et al. Detection of colorectal liver metastases using intraoperative ultrasonography. *Br J Surg* 1991; 78: 45–48
- ⁹⁸ Chen CD, Yen MF, Wang WM et al. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *Br J Cancer* 2003; 88: 1866–1873
- ⁹⁹ Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and „early“ metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1093–1099
- ¹⁰⁰ Choi HJ, Choi YY, Hong SH. Incidence and prognostic implications of isolated tumor cells in lymph nodes from patients with Dukes B colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 750–755; discussion 755–756
- ¹⁰¹ Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 418–424

- ¹⁰² Church J, Burke C, McGannon E et al. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1175–1181
- ¹⁰³ Church JM, Gibbs P, Chao MW et al. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 389–402
- ¹⁰⁴ Church JM, McGannon E, Burke C et al. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 887–889
- ¹⁰⁵ Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S et al. Gastrointestinal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 1170–1173
- ¹⁰⁶ Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812–815
- ¹⁰⁷ Clark LC, Cantor KP, Allaway WH. Selenium in forage crops and cancer mortality in U.S. counties. *Arch Environ Health* 1991; 46: 37–42
- ¹⁰⁸ Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 1996; 276: 1957–1963
- ¹⁰⁹ Coburn MC, Pricolo VE, DeLuca FG et al. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 386–391
- ¹¹⁰ Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88: 1739–1757
- ¹¹¹ Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Dig Dis* 1999; 17: 67–79
- ¹¹² Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1016–1025
- ¹¹³ Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 934–944
- ¹¹⁴ Connell WR, Talbot IC, Harpaz N et al. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 1419–1423
- ¹¹⁵ Crane CH, Janjan NA, Abbruzzese JL et al. Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 107–116
- ¹¹⁶ Cruz-Correa M, Hylind LM, Romans KE et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122: 641–645
- ¹¹⁷ Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413–1418
- ¹¹⁸ De Cosse JJ, Bulow S, Neale K et al. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992; 79: 1372–1375
- ¹¹⁹ de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947
- ¹²⁰ de Vos tot Nederveen Cappel WH, Jarvinen HJ, Bjork J et al. World-wide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90: 705–710
- ¹²¹ de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1588–1594
- ¹²² Debatin JF, Lauenstein TC. Virtual magnetic resonance colonography. *Gut* 2003; 52 (Suppl 4): iv17–22
- ¹²³ Dehni N, Parc R, Church JM. Colonic J-pouch-anal anastomosis for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 667–675
- ¹²⁴ Deinlein P, Reulbach U, Stolte M et al. [Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma]. *Pathologie* 2003; 24: 387–393
- ¹²⁵ Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, De Stefani E et al. Plant foods and differences between colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 369–375
- ¹²⁶ Desai DC, Neale KF, Talbot IC et al. Juvenile polyposis. *Br J Surg* 1995; 82: 14–17
- ¹²⁷ Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312
- ¹²⁸ Dixon MF, Brown LJ, Gilmour HM et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988; 13: 385–397
- ¹²⁹ Dong SM, Traverso G, Johnson C et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 858–865
- ¹³⁰ Doran J, Hardcastle JD. Bleeding patterns in colorectal cancer: the effect of aspirin and the implications for faecal occult blood testing. *Br J Surg* 1982; 69: 711–713
- ¹³¹ Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047
- ¹³² Dove-Edwin I, Boks D, Goff S et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1708–1712
- ¹³³ Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 35–41
- ¹³⁴ Duff SE, O'Dwyer ST, Hulten L et al. Dysplasia in the ileoanal pouch. *Colorectal Dis* 2002; 4: 420–429
- ¹³⁵ Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47: 624–630
- ¹³⁶ Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718–727
- ¹³⁷ Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 19–23
- ¹³⁸ Eaden J, Abrams K, Ekbom A et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145–153
- ¹³⁹ Eaden J, Abrams K, McKay H et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001; 194: 152–157
- ¹⁴⁰ Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535
- ¹⁴¹ Early DS, Hill K, Burk R et al. Selenoprotein levels in patients with colorectal adenomas and cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 745–748
- ¹⁴² Eckardt VF, Bernhard G. Nachsorge beim kolorektalen Karzinom. Eine Analyse von Effektivität und Kosten. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A456–462
- ¹⁴³ Edwards DP, Leppington-Clarke A, Sexton R et al. Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial. *Br J Surg* 2001; 88: 360–363
- ¹⁴⁴ Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 687–694
- ¹⁴⁵ Ekbom A, Helmick C, Zack M et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357–359
- ¹⁴⁶ Ekbom A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–1233
- ¹⁴⁷ Enblad P, Adami HO, Glimelius B et al. The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer* 1990; 65: 2091–2100
- ¹⁴⁸ Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1288–1294; discussion 1488–1491
- ¹⁴⁹ Enker WE. Total mesorectal excision – the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 1997; 29: 127–133
- ¹⁵⁰ Enker WE, Havenga K, Polyak T et al. Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 715–720
- ¹⁵¹ Enker WE, Merchant N, Cohen AM et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230: 544–552

- 152 Evans RC, Fear S, Ashby D et al. Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1784–1792
- 153 Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *Jama* 2002; 287: 3116–3126
- 154 Faivre J. [Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer]. *J Chir (Paris)* 1997; 134: 283–285
- 155 Farnell GF, Buckner JC, Cascino TL et al. Brain metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors. *Cancer* 1996; 78: 711–716
- 156 Farouk R, Ratnaval CD, Monson JR et al. Staged delivery of Nd:YAG laser therapy for palliation of advanced rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 156–160
- 157 Fenton PA, Clarke SE, Owen W et al. Cribriform variant papillary thyroid cancer: a characteristic of familial adenomatous polyposis. *Thyroid* 2001; 11: 193–197
- 158 Feuer DJ, Broadley KE, Shepherd JH et al. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002764
- 159 Ficari F, Cama A, Valanzano R et al. APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Cancer* 2000; 82: 348–353
- 160 Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 325–344
- 161 Fielding LP, Phillips RK, Hittinger R. Factors influencing mortality after curative resection for large bowel cancer in elderly patients. *Lancet* 1989; 1: 595–597
- 162 Figueras J, Valls C, Rafecas A et al. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88: 980–985
- 163 Figueredo A, Germond C, Maroun J et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1997; 1: 379–392
- 164 Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21–29
- 165 Fisher DA, Jeffreys A, Grambow SC et al. Mortality and follow-up colonoscopy after colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 901–906
- 166 Focan C, Bury J, Beauvain M et al. Adjuvant intraportal chemotherapy for Dukes B2 and C colorectal cancer also receiving systemic treatment: results of a multicenter randomized trial. Groupe Regional d'Etude du Cancer Colo-Rectal (Belgium). *Anticancer Drugs* 2000; 11: 549–554
- 167 Foley TR, McGarrity TJ, Abt AB. Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic survey of the „Harrisburg family“ with a 49-year follow-up. *Gastroenterology* 1988; 95: 1535–1540
- 168 Foulkes WD. A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *Qjm* 1995; 88: 853–863
- 169 Franceschi S, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal tumors. A review of epidemiologic studies. *Contraception* 1998; 58: 335–343
- 170 Francini G, Petrioli R, Lorenzini L et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 106: 899–906
- 171 Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90–01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396
- 172 Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS et al. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *Jama* 2000; 284: 1954–1961
- 173 Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132: 3456S–3464S
- 174 Frühmorgen P et al. Kolorektale Polypen. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen. 3. Auflage. Demeter 2000: 127–134
- 175 Frühmorgen P, Ruffe W, Kobras S et al. [Endoscopic Therapy of Early Colorectal Cancer (pT1) – A Prospective Study]. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 703–710
- 176 Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564–572
- 177 Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427–434
- 178 Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669–1674
- 179 Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340: 169–176
- 180 Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 227–234
- 181 Fung T, Hu FB, Fuchs C et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 309–314
- 182 Furst A, Suttner S, Agha A et al. Colonic J-pouch vs. colectomy following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1161–1166
- 183 Galle TS, Juel K, Bulow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 808–812
- 184 Gartner U, Braun GD, Held K et al. Physical complaints, stress and quality of life of oncologic patients. Effects and patient assessment in inpatient rehabilitation. *Munich: Med Klin*, 1996: 91: 501–508
- 185 Gastinger I, Marusch F. Evidence-based surgery in colon carcinoma. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 283–288
- 186 Geul KW, Bosman FT, van Blankenstein M et al. Prevention of colorectal cancer. Costs and effectiveness of sigmoidoscopy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 223: 79–87
- 187 Gevers AM, Macken E, Hiele M et al. Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: analysis of factors influencing long-term outcome. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 580–585
- 188 Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P et al. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer* 1997; 80: 858–864
- 189 Giacchetti S, Itzhaki M, Gruija G et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663–669
- 190 Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C et al. Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8 (Suppl 1): S53–60
- 191 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447–1453
- 192 Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313–1316
- 193 Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511–1514
- 194 Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346: 1054–1059
- 195 Gilbert JM, Vaizey CJ, Cassell PG et al. Feasibility study of colonoscopy as the primary screening investigation in relatives of patients with colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 415–419
- 196 Gillen CD, Andrews HA, Prior P et al. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994; 35: 651–655
- 197 Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 725–731
- 198 Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925–943
- 199 Giovannucci E. Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 173–182
- 200 Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the nurses' health study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517–524
- 201 Gnauck R, Macrae FA, Fleisher M. How to perform the fecal occult blood test. *CA Cancer J Clin* 1984; 34: 134–147

- 202 Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 27–35
- 203 Goldstein NS, Sanford W, Coffey M et al. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 209–216
- 204 Goldstein NS, Soman A, Sacksner J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 349–351
- 205 Goligher J. Studies of lymphatic dissemination of colorectal carcinoma. In: *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. 5th edition. London: Bailliere Tindall, 1984: 774
- 206 Gondal G, Grotmol T, Hofstad B et al. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50–64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 635–642
- 207 Graham RA, Wang S, Catalano PJ 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: 59–63
- 208 Greegur DH. Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. *Cancer* 1971; 28: 131–134
- 209 Green RJ, Metlay JP, Probert K et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002; 136: 261–269
- 210 Greenberg PD, Bertario L, Gnauck R et al. A prospective multicenter evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1331–1338
- 211 Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H et al. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1981; 48: 2742–2745
- 212 Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD et al. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50: 636–641
- 213 Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 183–188
- 214 Guillem JG, Bastar AL, Ng J et al. Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1004–1007
- 215 Guillem JG, Forde KA, Treat MR et al. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 523–529
- 216 Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 386–396
- 217 Gyde SN, Prior P, Allan RN et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29: 206–217
- 218 Hall NR, Bishop DT, Stephenson BM et al. Hereditary susceptibility to colorectal cancer. Relatives of early onset cases are particularly at risk. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 739–743
- 219 Hallbook O, Sjødahl R. Comparison between the colonic J pouch-anal anastomosis and healthy rectum: clinical and physiological function. *Br J Surg* 1997; 84: 1437–1441
- 220 Hamilton SR, Aaltonen LA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000
- 221 Harach HR. Familial adenomatous polyposis associated with sporadic MEN 1 and thyroid carcinoma related to APC mutation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 412–413
- 222 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–1477
- 223 Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B et al. Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Res* 2003; 23: 851–853
- 224 Harewood GC, Wiersma MJ, Nelson H et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123: 24–32
- 225 Harris GJ, Church JM, Senagore AJ et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1029–1034
- 226 Hartley JE, Lopez RA, Paty PB et al. Resection of locally recurrent colorectal cancer in the presence of distant metastases: can it be justified? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 227–233
- 227 Havenga K, Enker WE, McDermott K et al. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 495–502
- 228 Hawes RH. Does virtual colonoscopy have a major role in population-based screening? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 85–91
- 229 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613–616
- 230 Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 848–857
- 231 Heiskanen I, Kellokumpu I, Jarvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999; 31: 412–416
- 232 Heiskanen I, Luostarinen T, Jarvinen HJ. Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1284–1287
- 233 Hemminki K, Li X, Dong C. Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 793–798
- 234 Herline AJ, Meisinger LL, Rusin LC et al. Is routine pouch surveillance for dysplasia indicated for ileoanal pouches? *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 156–159
- 235 Hermanek P. Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects. *Endoscopy* 1983; 15: 158–161
- 236 Hermanek P. [Lymph nodes and malignant tumors]. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 790–795
- 237 Hermanek P. Methodik der histopathologischen Untersuchung von Resektionen kolorektaler Karzinome. *Chir Gastroenterol* 2000; 16: 255–259
- 238 Hermanek P. Lokale Therapie des Rektumkarzinoms. Verfahren in kurativer Intention. Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo: Springer, 1994
- 239 Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 593–599
- 240 Hermanek P, Hohenberger W. The importance of volume in colorectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 213–215
- 241 Hermanek PJr, Wiebelt H, Riedl S et al. Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg* 1994; 65: 287–297
- 242 Hermanek PJ. Multiviszerele Resektion beim kolorektalen Karzinom. Erfahrungen der SGKRK-Studie. *Langenbecks Arch Surg* 1992; Kongressband: 95–100
- 243 Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 127–134; discussion 134–136
- 244 Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K et al. Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using the colonic J-pouch. Prospective randomized study for determination of optimum pouch size. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 986–991
- 245 Hida J, Yasutomi M, Maruyama T et al. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 584–588
- 246 Higaki S, Hashimoto S, Harada K et al. Long-term follow-up of large flat colorectal tumors resected endoscopically. *Endoscopy* 2003; 35: 845–849
- 247 Hizawa K, Iida M, Matsumoto T et al. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 953–957
- 248 Ho YH, Brown S, Heah SM et al. Comparison of J-pouch and coloplasty pouch for low rectal cancers: a randomized, controlled trial investigating functional results and comparative anastomotic leak rates. *Ann Surg* 2002; 236: 49–55
- 249 Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282–2292

- 250 Hofgartner WT, Thorp M, Ramus MW et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2275–2281
- 251 Hsieh YH, Lin HJ, Tseng GY et al. Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? A prospective, comparative study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1379–1382
- 252 Huebner RH, Park KC, Shepherd JE et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41: 1177–1189
- 253 Hughes LJ, Michels VV. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet* 1992; 43: 1023–1025
- 254 Hunerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5: 402–405
- 255 Hunerbein M, Totkas S, Moesta KT et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery* 2001; 129: 164–169
- 256 Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD et al. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 1998; 42: 71–75
- 257 Hurlstone DP, Cross SS, Adam I et al. Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004; 53: 284–290
- 258 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169–174
- 259 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1781–1785
- 260 Inadomi JM. Update on the cost-effectiveness of screening for colorectal neoplasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 29: 44–50
- 261 Inoue T, Mori M, Shimono R et al. Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 34–39
- 262 Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3992–3998
- 263 Jaeger EE, Woodford-Richens KL, Lockett M et al. An ancestral Ashkenazi haplotype at the HMP5/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1261–1267
- 264 Jaffe RM, Kasten B, Young DS et al. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med* 1975; 83: 824–826
- 265 Jakobs R, Miola J, Eickhoff A et al. Endoscopic laser palliation for rectal cancer – therapeutic outcome and complications in eighty-three consecutive patients. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 551–556
- 266 Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829–834
- 267 Jass JR, Williams CB, Bussey HJ et al. Juvenile polyposis – a precancerous condition. *Histopathology* 1988; 13: 619–630
- 268 Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ et al. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. *J Pathol* 1996; 179: 20–25
- 269 Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002200
- 270 Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992–3003
- 271 Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 311–319
- 272 Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50: 29–32
- 273 Junginger TPH, Klimpfinger M. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes I. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 2002
- 274 Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 63–75
- 275 Kalady MF, Clary BM, Tyler DS et al. Pancreas-preserving duodenectomy in the management of duodenal familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 82–87
- 276 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–646
- 277 Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ et al. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991; 78: 196–198
- 278 Karanjia ND, Heald RJ. Stapled anastomoses and colon cancer recurrence. *Lancet* 1992; 340: 849
- 279 Karanjia ND, Schache DJ, Heald RJ. Function of the distal rectum after low anterior resection for carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79: 114–116
- 280 Karita M, Cantero D, Okita K. Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1421–1423
- 281 Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O et al. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42: 711–714
- 282 Karnes WE. Epidemiology and etiology of sporadic colorectal adenocarcinoma. Current opinion in *Gastroenterology* 1994; 10: 19–26
- 283 Kemeny MM, Adak S, Gray B et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1499–1505
- 284 Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 368–373
- 285 Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB et al. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average-risk adults. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 799–810
- 286 Khot UP, Lang AW, Murali K et al. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89: 1096–1102
- 287 Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888
- 288 Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M et al. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33: 1001–1006
- 289 Kievit J. Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 322–328
- 290 Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002; 38: 986–999
- 291 Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286–1295
- 292 King JE, Dozois RR, Lindor NM et al. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 57–67
- 293 Kirchgatterer A, Hubner D, Aschl G et al. [Colonoscopy and sigmoidoscopy in patients aged eighty years or older]. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 951–956
- 294 Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666–669
- 295 Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003; 2: 43–55
- 296 Ko CW, Dominitz JA, Nguyen TD. Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests. *Am J Med* 2003; 115: 111–114
- 297 Kohne CH, Cunningham D, Di CF et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 308–317
- 298 Koide N, Saito Y, Fujii T et al. A case of hyperplastic polyposis of the colon with adenocarcinomas in hyperplastic polyps after long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34: 499–502
- 299 Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA et al. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002; 95: 1421–1433

- ³⁰⁰ Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP et al. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61: 1018 – 1023
- ³⁰¹ Kremer C, Barik S, Duffy S. Flexible outpatient hysteroscopy without anaesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 672 – 676
- ³⁰² Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467 – 1471
- ³⁰³ Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709 – 715
- ³⁰⁴ Kruse R, Rutten A, Lamberti C et al. Muir-Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch-repair-gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by the Amsterdam criteria. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 63 – 70
- ³⁰⁵ Kudo S, Kashida H, Nakajima T et al. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 694 – 701
- ³⁰⁶ Kudo S, Kashida H, Tamura T et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1081 – 1090
- ³⁰⁷ Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33: 367 – 373
- ³⁰⁸ Kune GA, Kune S, Watson LF. The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *World J Surg* 1989; 13: 124 – 129
- ³⁰⁹ Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 9 – 20
- ³¹⁰ Kwok SP, Lau WY, Leung KL et al. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 969 – 972
- ³¹¹ La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C et al. Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 545 – 547
- ³¹² Labayle D, Boyer J, Drouhin F et al. Sulindac in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1994; 343: 417 – 418
- ³¹³ Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224 – 2229
- ³¹⁴ Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444 – 1451
- ³¹⁵ Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 29 – 32
- ³¹⁶ Lauenstein TC, Debatin JF. Magnetic resonance colonography with fecal tagging: an innovative approach without bowel cleansing. *Top Magn Reson Imaging* 2002; 13: 435 – 444
- ³¹⁷ Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg* 2002; 89: 704 – 708
- ³¹⁸ Lazorthes F, Voigt JJ, Roques J et al. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 45 – 48
- ³¹⁹ Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912 – 2919
- ³²⁰ Lee IM. Physical activity and cancer prevention – data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1823 – 1827
- ³²¹ Lee JH, Ahn JH, Bahng H et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1751 – 1758
- ³²² Leggett BA, Devereaux B, Biden K et al. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 177 – 184
- ³²³ Leggett BA, Young JP, Biden K et al. Severe upper gastrointestinal polyposis associated with sparse colonic polyposis in a familial adenomatous polyposis family with an APC mutation at codon 1520. *Gut* 1997; 41: 518 – 521
- ³²⁴ Lehnert T, Golling M. [Posterior pelvic exenteration in locoregional recurrence of rectal carcinoma – indications, technique and outcome]. *Chirurg* 2001; 72: 1393 – 1401
- ³²⁵ Lehnert T, Knaebel HP, Duck M et al. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 241 – 243
- ³²⁶ Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchows Arch* 2003; 443: 133 – 138
- ³²⁷ Leong AF. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1237 – 1240
- ³²⁸ Levin B, Hess K, Johnson C. Screening for colorectal cancer. A comparison of 3 fecal occult blood tests. *Arch Intern Med* 1997; 157: 970 – 976
- ³²⁹ Levy R. Sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2002; 347: 615
- ³³⁰ Liberman H, Adams DR, Blatchford GJ et al. Clinical use of the self-expanding metallic stent in the management of colorectal cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 407 – 411; discussion 412
- ³³¹ Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78 – 85
- ³³² Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345: 555 – 560
- ³³³ Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343: 162 – 168
- ³³⁴ Liersch T, Langer C, Jakob C 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: 224 – 234
- ³³⁵ Liljegren A, Lindblom A, Rotstein S et al. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut* 2003; 52: 1140 – 1147
- ³³⁶ Limburg PJ, Devens ME, Harrington JJ et al. Prospective evaluation of fecal calprotectin as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2299 – 2305
- ³³⁷ Lin JK, Wang HS, Yang SH et al. Comparison between straight and J-pouch coloanal anastomoses in surgery for rectal cancer. *Surg Today* 2002; 32: 487 – 492
- ³³⁸ Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 432 – 440
- ³³⁹ Longo WE, Virgo KS, Johnson FE et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 83 – 91
- ³⁴⁰ Lorenz M, Muller HH, Schramm H et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 1998; 228: 756 – 762
- ³⁴¹ Lubin JF, Rozen P, Arieli B et al. Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 79 – 85
- ³⁴² Lynch HT, Casey MJ, Shaw TG et al. Hereditary Factors in Gynecologic Cancer. *Oncologist* 1998; 3: 319 – 338
- ³⁴³ Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919 – 932
- ³⁴⁴ Lynch HT, Smyrk T, McGinn T et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76: 2427 – 2433
- ³⁴⁵ Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1288 – 1289
- ³⁴⁶ Lynch HT, Thorson AG, McComb RD et al. Familial adenomatous polyposis and extracolonic cancer. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2325 – 2332
- ³⁴⁷ Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999; 26: 556 – 560
- ³⁴⁸ Machado M, Nygren J, Goldman S et al. Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2003; 238: 214 – 220
- ³⁴⁹ Mackay SG, Pager CK, Joseph D et al. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003; 90: 346 – 350
- ³⁵⁰ Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982; 82: 891 – 898

- 351 Macrae FA, St John DJ, Caligiore P et al. Optimal dietary conditions for hemoccult testing. *Gastroenterology* 1982; 82: 899–903
- 352 Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062–1067
- 353 Malila N, Virtamo J, Virtanen M et al. Dietary and serum alpha-tocopherol, beta-carotene and retinol, and risk for colorectal cancer in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 615–621
- 354 Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–1371
- 355 Mandel JS, Church TR, Bond JH et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603–1607
- 356 Mandel JS, Church TR, Ederer F et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434–437
- 357 Marchesa P, Lashner BA, Lavery IC et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1285–1288
- 358 Martinez ME, Heddens D, Earnest DL et al. Physical activity, body mass index, and prostaglandin E2 levels in rectal mucosa. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 950–953
- 359 Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR et al. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology* 2001; 120: 1077–1083
- 360 Marusch F, Gastinger I, Schneider C et al. Importance of conversion for results obtained with laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 207–214
- 361 Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. Importance of rectal extirpation for the therapy concept of low rectal cancers. *Chirurg* 2003; 74: 341–351; discussion 351–352
- 362 Mathur P, Smith JJ, Ramsey C et al. Comparison of CT and MRI in the pre-operative staging of rectal adenocarcinoma and prediction of circumferential resection margin involvement by MRI. *Colorectal Dis* 2003; 5: 396–401
- 363 Matsumoto T, Iida M, Nakamura S et al. Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1557–1562
- 364 Matsuo S, Eguchi S, Azuma T et al. Attenuated familial adenomatous polyposis associated with advanced rectal cancer in a 16-year-old boy: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 1020–1023
- 365 Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T et al. A prospective comparison between multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of rectal carcinoma. *Am J Surg* 2003; 185: 556–559
- 366 Matzel KE, Merkel S, Hohenberger W. Lokale Therapieprinzipien beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 2003; 74: 897–904
- 367 Maughan TS, James RD, Kerr DJ et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 457–464
- 368 McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999; 65: 205–208
- 369 McCall JL, Cox MR, Wattchow DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10: 126–132
- 370 McFall MR, Woods WG, Miles WF. Colonoscopic surveillance after curative colorectal resection: results of an empirical surveillance programme. *Colorectal Dis* 2003; 5: 233–240
- 371 McGrath JS, Ponich TP, Gregor JC. Screening for colorectal cancer: the cost to find an advanced adenoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2902–2907
- 372 McKelvey W, Greenland S, Sandler RS. A second look at the relation between colorectal adenomas and consumption of foods containing partially hydrogenated oils. *Epidemiology* 2000; 11: 469–473
- 373 Merkel S, Meyer T, Gohl J et al. Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 716–722
- 374 Merkel S, Wein A, Gunther K et al. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1435–1443
- 375 Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA et al. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 46–54
- 376 Minsky BD, Mies C, Recht A et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer* 1988; 61: 1417–1424
- 377 Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *Jama* 1993; 270: 943–947
- 378 Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2936–2943
- 379 Moody GA, Jayanthi V, Probert CS et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1179–1183
- 380 Moozar KL, Madlensky L, Berk T et al. Slow progression of periampullary neoplasia in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 831–837; discussion 837
- 381 Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123: 904–910
- 382 Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1741–1748
- 383 Nakama H, Zhang B, Fukazawa K et al. Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2111–2114
- 384 Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880–888
- 385 Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583–596
- 386 Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *Jama* 2002; 288: 872–881
- 387 Neri E, Giusti P, Battolla L et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002; 223: 615–619
- 388 Netzer P, Forster C, Biral R et al. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut* 1998; 43: 669–674
- 389 Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 402–408
- 390 Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE et al. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1572–1575
- 391 Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM et al. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 622–625
- 392 Nitti D, Wils J, Sahnoud T et al. Final results of a phase III clinical trial on adjuvant intraportal infusion with heparin and 5-fluorouracil (5-FU) in resectable colon cancer (EORTC GITCCG 1983–1987). European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1209–1215
- 393 Nivatvongs S. Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 825–830
- 394 Norat T, Lukanova A, Ferrari P et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2002; 98: 241–256
- 395 Normen AL, Brants HA, Voorrips LE et al. Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 141–148
- 396 Norton ID, Gostout CJ, Baron TH et al. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 239–243
- 397 Norton SA, Thomas MG. Staging of rectosigmoid neoplasia with colonoscopic endoluminal ultrasonography. *Br J Surg* 1999; 86: 942–946
- 398 Norum J. Prevention of colorectal cancer: a cost-effectiveness approach to a screening model employing sigmoidoscopy. *Ann Oncol* 1998; 9: 613–618
- 399 Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA et al. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 433–437

- 400 Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1079–1083
- 401 Nuako KW, Ahlquist DA, Sandborn WJ et al. Primary sclerosing cholangitis and colorectal carcinoma in patients with chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Cancer* 1998; 82: 822–826
- 402 Nusko G, Mansmann U, Altendorf-Hofmann A et al. Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 267–271
- 403 Nusko G, Mansmann U, Kirchner T et al. Risk related surveillance following colorectal polypectomy. *Gut* 2002; 51: 424–428
- 404 Nyam DC, Brilliant PT, Dozois RR et al. Ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis: early and late results. *Ann Surg* 1997; 226: 514–519; discussion 519–521
- 405 O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 371–379
- 406 O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 246–250
- 407 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502–507
- 408 Ohlsson B, Breland U, Ekberg H et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619–626
- 409 Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 628–634
- 410 Orrom WJ, Wong WD, Rothenberger DA et al. Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors. A learning experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 654–659
- 411 Otchy DP, Ransohoff DF, Wolff BG et al. Metachronous colon cancer in persons who have had a large adenomatous polyp. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 448–454
- 412 Ozoux JP, de Calan L, Perrier M et al. Surgery for carcinoma of the colon in people aged 75 years and older. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 25–30
- 413 Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mut* 1997; 10: 89–99
- 414 Papagrigroriadis S, Heyman B. Patients' views on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. *Postgrad Med J* 2003; 79: 403–407
- 415 Pappalardo G, Poletini E, Frattaroli FM et al. Magnetic resonance colonography versus conventional colonoscopy for the detection of colonic endoluminal lesions. *Gastroenterology* 2000; 119: 300–304
- 416 Parc YR, Moslein G, Dozois RR et al. Familial adenomatous polyposis: results after ileal pouch-anal anastomosis in teenagers. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 893–898; discussion 898–902
- 417 Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889–893
- 418 Pedersen A, Johansen C, Gronbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003; 52: 861–867
- 419 Persson PG, Karlen P, Bernell O et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1675–1679
- 420 Peters U, Sinha R, Chatterjee N et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361: 1491–1495
- 421 Petersen VC, Baxter KJ, Love SB et al. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002; 51: 65–69
- 422 Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 1984; 200: 729–733
- 423 Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191–2200
- 424 Pietra N, Sarli L, Costi R et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127–1133
- 425 Pietra N, Sarli L, Thenasseril BJ et al. Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1573–1578
- 426 Pignone M, Campbell MK, Carr C et al. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; 4: 150–156
- 427 Pignone M, Saha S, Hoerger T et al. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 96–104
- 428 Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53: 1354–1362
- 429 Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117–120
- 430 Popescu RA, Norman A, Ross PJ et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2412–2418
- 431 Porschen R, Bermann A, Loffler T et al. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1787–1794
- 432 Poulin EC, Schlachta CM, Gregoire R et al. Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2002; 16: 989–995
- 433 Prihartono N, Palmer JR, Louik C et al. A case-control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 443–447
- 434 Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21: 273S–309S
- 435 Provenzale D, Garrett JW, Condon SE et al. Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. *Ann Intern Med* 1990; 113: 760–763
- 436 Provenzale D, Kowdley KV, Arora S et al. Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis? A decision analysis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1188–1196
- 437 Punt CJ, Nagy A, Douillard JY et al. Edercolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomized study. *Lancet* 2002; 360: 671–677
- 438 Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003; 4: 695–702
- 439 Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C et al. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemocult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 73–78
- 440 Ratto C, Sofo L, Ippoliti M et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 143–154
- 441 Read TE, Read JD, Butterly LF. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 1997; 336: 8–12
- 442 Reid JD. Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. *Jama* 1974; 229: 833–834
- 443 Reid ME, Marshall JR, Roe D et al. Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1006–1011
- 444 Reiertsen O, Skjoto J, Jacobsen CD et al. Complications of fiberoptic gastrointestinal endoscopy – five years' experience in a central hospital. *Endoscopy* 1987; 19: 1–6
- 445 Renaut AJ, Douglas PR, Newstead GL. Hyperplastic polyposis of the colon and rectum. *Colorectal Dis* 2002; 4: 213–215
- 446 Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Bmj* 2002; 324: 813
- 447 Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP et al. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000; 24: 137–142
- 448 Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 574–577

- 449 Rex DK. Postpolypectomy and post-cancer resection surveillance. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 202–209
- 450 Rex DK, Chak A, Vasudeva R et al. Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 727–730
- 451 Rex DK, Cummings OW, Helper DJ et al. 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons [see comment]. *Gastroenterology* 1996; 111: 1178–1181
- 452 Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24–28
- 453 Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112: 17–23
- 454 Rex DK, Smith JJ, Ulbright TM et al. Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. *Gastroenterology* 1992; 102: 317–319
- 455 Rex DK, Vining D, Kopecky KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 309–313
- 456 Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J et al. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1112–1115
- 457 Rocklin MS, Slomski CA, Watne AL. Postoperative surveillance of patients with carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg* 1990; 56: 22–27
- 458 Rodel C, Grabenbauer GG, Schick C et al. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil for locally advanced T4-primary rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 161–167
- 459 Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758–1762
- 460 Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Lynch HT et al. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. *Cancer* 1998; 83: 240–244
- 461 Rosen M, Chan L, Beart RW Jr et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116–1126
- 462 Ross P, Norman A, Cunningham D et al. A prospective randomised trial of protracted venous infusion 5-fluorouracil with or without mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 995–1001
- 463 Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059–2069
- 464 Rouffet F, Hay JM, Vacher B et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. French Association for Surgical Research. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 651–659
- 465 Rougier P, Cutsem EV, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412
- 466 Rougier P, Sahnoud T, Nitti D et al. Adjuvant portal-vein infusion of fluorouracil and heparin in colorectal cancer: a randomised trial. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group, the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia, and the Japanese Foundation for Cancer Research. *Lancet* 1998; 351: 1677–1681
- 467 Rozen P, Fireman Z, Figer A et al. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. *Cancer* 1987; 60: 248–254
- 468 Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Eliminating the need for dietary restrictions when using a sensitive guaiac fecal occult blood test. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 756–760
- 469 Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test in an endoscopic study. *Cancer* 2000; 89: 46–52
- 470 Rozen P, Samuel Z, Brazowski E. A prospective study of the clinical, genetic, screening, and pathologic features of a family with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2317–2320
- 471 Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1611–1620
- 472 Rubin PH, Friedman S, Harpaz N et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117: 1295–1300
- 473 Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1993; 17: 417–424
- 474 Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914
- 475 Sandler RS, Halabi S, Baron JA et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 883–890
- 476 Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091–1097
- 477 Sassatelli R, Bertoni G, Serra L et al. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. *Gastroenterology* 1993; 104: 910–915
- 478 Sauer R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S124–125
- 479 Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; 22: 493–498
- 480 Saurin JC, Ligneau B, Ponchon T et al. The influence of mutation site and age on the severity of duodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 342–347
- 481 Schiedeck TH, Schwandner O, Baca I et al. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1–8
- 482 Schloss I, Kidd MS, Tichelaar HY et al. Dietary factors associated with a low risk of colon cancer in coloured west coast fishermen. *S Afr Med J* 1997; 87: 152–158
- 483 Schoeggel A, Kitz K, Reddy M et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 150–155
- 484 Schoemaker D, Black R, Giles L et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7–14
- 485 Schoen RE. Surveillance after positive and negative colonoscopy examinations: issues, yields, and use. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1237–1246
- 486 Schoen RE, Corle D, Cranston L et al. Is colonoscopy needed for the nonadvanced adenoma found on sigmoidoscopy? The Polyp Prevention Trial. *Gastroenterology* 1998; 115: 533–541
- 487 Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *Jama* 2003; 290: 41–48
- 488 Scholefield JH, Moss S, Sufi F et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50: 840–844
- 489 Scholmerich J. [Sense and nonsense in after-care of colorectal carcinoma]. *Med Klin (Munich)* 1996; 91: 420–427
- 490 Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3999–4005
- 491 Schwibbe G. [Changes in quality of life in oncological patients in the course of an inpatient after-care program]. *Rehabilitation (Stuttg)* 1991; 30: 55–62
- 492 Sciallero S, Costantini M, Bertinelli E et al. Distal hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas: results from a multicentric study of colorectal adenomas. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 124–130
- 493 Scott N, Jackson P, al-Jaberi T et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82: 1031–1033
- 494 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D et al. Factors influencing incidence and extension of metachronous liver metastases of colorectal adenocarcinoma. A multivariate analysis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1057–1062
- 495 Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 418–423

- ⁴⁹⁶ Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of „once-only sigmoidoscopy“ – SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1763–1772
- ⁴⁹⁷ Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653–657
- ⁴⁹⁸ Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1345–1361
- ⁴⁹⁹ Shibata D, Paty PB, Guillem JG et al. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 795–801
- ⁵⁰⁰ Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 620–627
- ⁵⁰¹ Sijmons RH, Kiemeneij LA, Witjes JA et al. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160: 466–470
- ⁵⁰² Slanetz CA Jr, Grimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1205–1218
- ⁵⁰³ Slattery ML, Levin TR, Ma K et al. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 879–887
- ⁵⁰⁴ Sobin LH. TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 19–22
- ⁵⁰⁵ Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48–54
- ⁵⁰⁶ Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159–166
- ⁵⁰⁷ Sondergaard JO, Bulow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 1991; 47: 202–206
- ⁵⁰⁸ Sonnenberg A, Delco F. Cost-effectiveness of a single colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Arch Intern Med* 2002; 162: 163–168
- ⁵⁰⁹ Soravia C, Berk T, Madlensky L et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1290–1301
- ⁵¹⁰ Soravia C, Berk T, McLeod RS et al. Desmoid disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 363–369
- ⁵¹¹ Soreide O, Norstein J, Fielding LP et al. International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. In: Soreide O, Norstein J (Hrsg). *Rectal cancer surgery. Optimisation – standardization – documentation*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 1997: 405–445
- ⁵¹² Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB et al. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1593–1598
- ⁵¹³ Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588–1590
- ⁵¹⁴ Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783–785
- ⁵¹⁵ St John DJ, McDermott FT, Hopper JL et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Int Med* 1993; 118: 785–790
- ⁵¹⁶ Stefansson T, Ekborn A, Sørensen P et al. Cancers among patients diagnosed as having diverticular disease of the colon. *Eur J Surg* 1995; 161: 755–760
- ⁵¹⁷ Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946–1952
- ⁵¹⁸ Stevens T, Burke CA. Colonoscopy screening in the elderly: when to stop? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1881–1885
- ⁵¹⁹ Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM et al. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 713–720
- ⁵²⁰ Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A et al. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 1987; 102: 79–87
- ⁵²¹ Surtees P, Ritchie JK, Phillips RK. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 618–621
- ⁵²² Swanson RS, Compton CC, Stewart AK et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65–71
- ⁵²³ Syrigos KN, Charalampopoulos A, Ho JL et al. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 439–443
- ⁵²⁴ Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85: 1437–1443
- ⁵²⁵ Tagore KS, Lawson MJ, Yucaitis JA et al. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3: 47–53
- ⁵²⁶ Takahashi T, Kato T, Kodaira S et al. Prognostic factors of colorectal cancer. Results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 408–415
- ⁵²⁷ Takeshita T, Morimoto K, Yamaguchi N et al. Relationships between cigarette smoking, alcohol drinking, the ALDH2 genotype and adenomatous types of colorectal polyps in male self-defense force officials. *J Epidemiol* 2000; 10: 366–371
- ⁵²⁸ Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH et al. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980; 67: 439–442
- ⁵²⁹ Tejero E, Fernandez-Lobato R, Mainar A et al. Initial results of a new procedure for treatment of malignant obstruction of the left colon. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 432–436
- ⁵³⁰ Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control – final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1744–1750
- ⁵³¹ Terry MB, Neugut AI. Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 903–910
- ⁵³² Terry MB, Neugut AI, Bostick RM et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 622–629
- ⁵³³ Terry P, Giovannucci E, Michels KB et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 525–533
- ⁵³⁴ Thaler W, Watzka S, Martin F et al. Preoperative staging of rectal cancer by endoluminal ultrasound vs. magnetic resonance imaging. Preliminary results of a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1189–1193
- ⁵³⁵ Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I*. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 414–420
- ⁵³⁶ Thomas D, Pritchard J, Davidson R et al. Familial hepatoblastoma and APC gene mutations: renewed call for molecular research. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2200–2204
- ⁵³⁷ Thompson-Fawcett MW, Marcus V, Redston M et al. Risk of dysplasia in long-term ileal pouches and pouches with chronic pouchitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 275–281
- ⁵³⁸ Tiemersma EW, Wark PA, Ocke MC et al. Alcohol consumption, alcohol dehydrogenase 3 polymorphism, and colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 419–425
- ⁵³⁹ Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237
- ⁵⁴⁰ Towler B, Irwig L, Glasziou P et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Bmj* 1998; 317: 559–565
- ⁵⁴¹ Traverso G, Shuber A, Levin B et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002; 346: 311–320
- ⁵⁴² Truta B, Allen BA, Conrad PG et al. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer* 2003; 2: 95–99
- ⁵⁴³ Tsuda S, Veress B, Toth E et al. Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut* 2002; 51: 550–555
- ⁵⁴⁴ Turegano-Fuentes F, Echenagusia-Belda A, Simo-Muerza G et al. Transanal self-expanding metal stents as an alternative to palliative colostomy in selected patients with malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1998; 85: 232–235
- ⁵⁴⁵ Tveit KM, Guldvog I, Hagen S et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997; 84: 1130–1135

- 546 UICC . TNM Classification of Malignant Tumours. New York: John Wiley & Sons, 2002
- 547 Ullman T, Croog V, Harpaz N et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1311 – 1319
- 548 Ullman TA, Loftus EV Jr, Kakar S et al. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 922 – 927
- 549 Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261 – 268
- 550 Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097 – 4106
- 551 Van Damme JP. Vascular anatomy in abdominal surgery. Stuttgart: Thieme, 1990
- 552 Van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW et al. Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2000; 87: 590 – 596
- 553 van Stolck RU, Beck GJ, Baron JA et al. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 13 – 18
- 554 Vasen HF, Bülow S, Myrhøj T et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997; 40: 716 – 719
- 555 Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424 – 425
- 556 Vasen HF, Sanders EA, Taal BG et al. The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Int J Cancer* 1996; 65: 422 – 425
- 557 Vasen HF, Stormorken A, Menko FH et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4074 – 4080
- 558 Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49: 231 – 235
- 559 Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1675 – 1678
- 560 Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453 – 1456
- 561 Verne JE, Aubrey R, Love SB et al. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *Bmj* 1998; 317: 182 – 185
- 562 Vider BZ, Zimber A, Chastre E et al. Evidence for the involvement of the Wnt 2 gene in human colorectal cancer. *Oncogene* 1996; 12: 153 – 158
- 563 Vieth M, Behrens H, Stolte M. [Sporadic adenoma and colitis-associated intraepithelial neoplasia: a difficult differential diagnosis]. *Pathologe* 2003; 24: 36 – 43
- 564 Vijan S, Hwang EW, Hofer TP et al. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med* 2001; 111: 593 – 601
- 565 Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002; 225: 367 – 377
- 566 Voskuil DW, Kampman E, Grubben MJ et al. Meat consumption and meat preparation in relation to colorectal adenomas among sporadic and HNPCC family patients in The Netherlands. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2300 – 2308
- 567 Wallace MB, Kemp JA, Trnka YM et al. Is colonoscopy indicated for small adenomas found by screening flexible sigmoidoscopy? *Ann Intern Med* 1998; 129: 273 – 278
- 568 Wallis F, Campbell KL, Eremin O et al. Self-expanding metal stents in the management of colorectal carcinoma – a preliminary report. *Clin Radiol* 1998; 53: 251 – 254
- 569 Watanabe A, Nagashima H, Motoi M et al. Familial juvenile polyposis of the stomach. *Gastroenterology* 1979; 77: 148 – 151
- 570 Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677 – 685
- 571 Waye JD, Kahn O, Auerbach ME. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 343 – 377
- 572 Waye JD, Lewis BS, Frankel A et al. Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 120 – 122
- 573 Waye JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 347 – 351
- 574 Weeks JC, Nelson H, Gelber S et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *Jama* 2002; 287: 321 – 328
- 575 Wei EK, Giovannucci E, Wu K et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 108: 433 – 442
- 576 Wein A, Riedel C, Bruckl W et al. Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-Fluorouracil as 24-hour infusion, folinic acid and oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer. *Oncology* 2003; 64: 131 – 138
- 577 Wichmann MW, Muller C, Hornung HM et al. Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg* 2002; 26: 732 – 736
- 578 Wiggers T, Jeekel J, Arends JW et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988; 75: 409 – 415
- 579 Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544 – 560
- 580 Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D et al. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1311 – 1318
- 581 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594 – 642
- 582 Winawer SJ, O'Brien MJ, Waye JD et al. Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 789 – 795
- 583 Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766 – 1772
- 584 Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334: 82 – 87
- 585 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977 – 1981
- 586 Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 328: 901 – 906
- 587 Winde G, Nottberg H, Keller R et al. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 969 – 976
- 588 Winde G, Schmid KW, Schlegel W et al. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 813 – 830
- 589 Wittekind C, Compton CC, Greene FL et al. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94: 2511 – 2516
- 590 Wittekind C, Tannapfel A. Regression grading of colorectal carcinoma after preoperative radiochemotherapy. An inventory. *Pathologe* 2003; 24: 61 – 65
- 591 Wolmark N, Rockette H, Mamounas E et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3553 – 3559

- ⁵⁹² Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM et al. Randomized trial of post-operative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388–396
- ⁵⁹³ Wong JH, Severino R, Honnebiel MB et al. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2896–2900
- ⁵⁹⁴ Wood NJ, Duffy SR, Sheridan E. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 1772–1773; author reply 1773–1774
- ⁵⁹⁵ Wu JS, Wong R, Johnston M et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594–605
- ⁵⁹⁶ Wu K, Willett WC, Chan JM et al. A prospective study on supplemental vitamin e intake and risk of colon cancer in women and men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1298–1304
- ⁵⁹⁷ Wu K, Willett WC, Fuchs CS et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 437–446
- ⁵⁹⁸ Yamazaki T, Takii Y, Okamoto H et al. What is the risk factor for meta-chronous colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 935–938
- ⁵⁹⁹ Yoon H, Benamouzig R, Little J et al. Systematic review of epidemiological studies on meat, dairy products and egg consumption and risk of colorectal adenomas. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 151–164
- ⁶⁰⁰ Young GP, St John DJ, Winawer SJ et al. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2499–2507
- ⁶⁰¹ Zacherl J, Scheuba C, Imhof M et al. Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms. *World J Surg* 2002; 26: 550–554
- ⁶⁰² Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R et al. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998; 227: 800–811
- ⁶⁰³ Zauber A, Winawer SJ, Diaz B et al. The national polyp study (NPS): the association of colonic hyperplastic polyps and adenomas. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1060
- ⁶⁰⁴ Zauber AG, Winawer SJ. Initial management and follow-up surveillance of patients with colorectal adenomas. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 85–101
- ⁶⁰⁵ Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1063–1068
- ⁶⁰⁶ Z'Graggen K, Maurer CA, Birrer S et al. A new surgical concept for rectal replacement after low anterior resection: the transverse coloplasty pouch. *Ann Surg* 2001; 234: 780–785; discussion 785–787
- ⁶⁰⁷ Z'Graggen K, Maurer CA, Buchler MW. The transverse coloplasty pouch. Review of experimental data and clinical application. *Zentralbl Chir* 2001; 126 (Suppl 1): 64–66
- ⁶⁰⁸ Zhang B, Fattah A, Nakama H. Characteristics and survival rate of elderly patients with colorectal cancer detected by immunochemical occult blood screening. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 414–418
- ⁶⁰⁹ Zhang B, Li X, Nakama H et al. A case-control study on risk of changing food consumption for colorectal cancer. *Cancer Invest* 2002; 20: 458–463
- ⁶¹⁰ Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 610–614
- ⁶¹¹ Zwick A, Munir M, Ryan CK et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997; 113: 659–663

Weitere Korrespondenz

Prof. Dr. Guido Adler · Direktor der Med. Klinik I und Poliklinik · Universitätsklinik Ulm · Robert-Koch-Str. 8 · 89081 Ulm · Tel.: 07 31/5 02-43 00 o. 43 01 · Fax: 07 31/5 02-43 02 · E-mail: guido.adler@medizin.uni-ulm.de

Prof. Dr. Wolfgang Fleig · Direktor der Med. Klinik I Klinikum · Kröllwitz-Martin-Luther-Universität · Halle-Wittenberg · Ernst-Grube-Str. 40 · 06120 Halle/Saale · Tel.: 03 45/5 57-26 61 · Fax: 03 45/5 57-22 53 · E-mail: wolfgang.fleig@medizin.uni-halle.de

Prof. Dr. U. R. Fölsch · Klinik für Allgemeine Innere Medizin · Universitätsklinikum Kiel · Schittenhelmstr. 12 · 24105 Kiel · Tel.: 04 31/5 97 12 71 · Fax: 04 31/5 97 13 02 · E-mail: urfoelsch@1med.uni-kiel.de

Prof. Dr. P. Frühmorgen · Chefarzt der Med. Klinik I · Klinikum Ludwigsburg · Posiliposstr. 4 · 71640 Ludwigsburg · Tel.: 07 141/99 64 71 (Frau Jäckel) · Fax: 07 141/99 74 63 · E-mail: peter.fruehmorgen@kliniken-lb.de

PD Dr. Ullrich Graeven · Direktor Med. Klinik I · Kliniken Maria Hilf GmbH · Krankenhaus St. Franziskus · Viersener Str. 450 · 41063 Mönchengladbach · Tel.: 02 161/8 92-22 01 · Fax: 02 161/8 92-22 02 · E-mail: innere1@mariahilf.de

Prof. Dr. Hohenberger · Direktor der Chirurgischen Klinik · Friedrich-Alexander-Universität · Krankenhausstr. 12 · 91054 Erlangen · Tel.: 09 131/8 53 32 01 · Fax: 09 131/8 53 65 95 · E-mail: sekretariat@chir.imed.uni-erlangen.de

Prof. Dr. Axel Holstege · Abteilung Innere Medizin · Klinikum Landshut · Robert-Koch-Straße 1 · 84034 Landshut · Tel.: 08 71/6 98-33 10 o. 37 17 · Fax: 08 71/6 98-34 76 · E-mail: Med-Klinik1@Klinikum-Landshut.de

Prof. Dr. Th. Junginger · Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie · Universitätsklinikum Mainz · Langenbeckstraße 1 · 55131 Mainz · Tel.: 06 131/17-1 · Fax: 06 131/17-66 30 · E-mail: junginger@ach.klinik.uni-mainz.de

Prof. Dr. R. Porschen · Chefarzt der Klinik für Innere Medizin · Zentralkrankenhaus Bremen Ost · Züricher Straße 40 · 28325 Bremen · Tel.: 04 21/408-12 21 · Fax: 04 21/408-22 35 · E-mail: doris.sengstacke@klinikum-bremen-ost.de

Prof. Dr. P. Propping · Institut für Humangenetik · Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität · Wilhelmstraße 31 · 53111 Bonn · Tel.: 02 28/2 87 23 46 · Fax: 02 28/2 87 23 80 · E-mail: propping@uni-bonn.de

Prof. Dr. Jürgen F. Riemann · Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH · Direktor der Med. Klinik C · Bremerstr. 79 · 67063 Ludwigshafen · Tel.: 06 21/5 03-41 00 · Fax: 06 21/5 03-41 14

Prof. Dr. Rolf Sauer · Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universität Erlangen Nürnberg · Universitätsstraße 27 · 91054 Erlangen · Tel.: 09 131/8 50 · Fax: 09 131/8 53-93 35 · E-mail: sekretariat@strahlen.med.uni-erlangen.de

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch · Direktor der Med. Universitäts Klinik · Sigmund-Freud-Str. 25 · 53127 Bonn · Tel.: 02 28/2 87-52 55 · Fax: 02 28/2 87-43 22 · E-mail: sauerbruch@uni-bonn.de

Prof. Dr. H.-J. Schmoll · Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV · Hämatologie/Onkologie · Klinikum d. Med. Fakultät · Ernst-Grube-Str. 40 · 06120 Halle · Tel.: 03 45/5 57-29 24 · Fax: 03 45/5 57-29 50 · E-mail: schmoll@aio-portal.de oder haematologie@medizin.uni-halle.de

Prof. Dr. M. Zeitz · Freie Universität Berlin · Universitätsklinikum Benjamin Franklin · Medizinische Klinik I · Hindenburgdamm 30 · 12200 Berlin · Tel.: 0 30/84 45-23 47 · Fax: 0 30/84 45-44 81 · E-mail: martin.zeit@medizin.fu-berlin.de oder gastro.cbf@charite.de

Prof. Dr. Selbmann · Direktor des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung · Universitätsklinikum Tübingen · Westbahnhofstr. 55 · 72070 Tübingen · Tel.: 07 478/16 08 · Fax: 07 071/4 95 27 · E-mail: Hans-Konrad.Selbmann@med.uni-tuebingen.de