

S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“

Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII)

S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008

Authors

W. Schmiegel, C. Pox, A. Reinacher-Schick, G. Adler, W. Fleig, U.R. Fölsch, P. Frühmorgen, U. Graeven, W. Hohenberger, A. Holstege, T. Junginger, I. Kopp, T. Kühnbacher, R. Porschen, P. Propping, J.-F. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, T. Sauerbruch, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, M. Zeitz, H.-K. Selbmann

Affiliation

Verantwortliche Institution (Leitliniensekretariat): Medizinische Klinik, Knappschafts Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum und die AWMF im Auftrag der DGVS und der DKG (Koordinatoren und Mitglieder der Konferenzen siehe Anlage 4 – 7)

Bibliography

DOI 10.1055/s-2008-1027700
Z Gastroenterol 2008; 46: 1 – 73
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Correspondence

Prof. Dr. Wolff Schmiegel
Medizinische Klinik,
Ruhr-Universität Bochum,
Knappschafts Krankenhaus
In der Schornau 23 – 25
44892 Bochum
Tel.: ++ 49/2 34/2 99-34 01
Fax: ++ 49/2 34/2 99-34 09
meduni-kkh@rub.de
www.medunikkh.de

und

Abt. Gastroenterologie/
Hepatologie, Universitäts-
klinikum Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Tel.: 02 34/3 02-67 71
Fax: 02 34/3 02-67 07
gastro-bergmannsheil@rub.de
www.bergmannsheil.de/gastro

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

- ▶ Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie (DGVC)
 - ▶ Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
 - ▶ Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP)
 - ▶ Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
 - ▶ Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)
 - ▶ Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)
 - ▶ Deutschen Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
 - ▶ Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)
 - ▶ Vereinigung für Stomaträger und für Menschen mit Darmkrebs (Deutsche ILCO)
 - ▶ Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV)
 - ▶ Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
 - ▶ Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe e. V. Leitung 2004: W. Schmiegel, H.K.-Selbmann Leitung Aktualisierung 2008: W. Schmiegel unter Mitarbeit von: C. Pox, A. Reinacher-Schick, I. Kopp
- Verantwortliche Institution (Leitliniensekretariat): Medizinische Klinik, Knappschafts Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum und die AWMF im Auftrag der DGVS und der DKG

Themenkomplex I: Prävention asymptotische Bevölkerung (2004)

Koordinatoren 2004: G. Adler; J.F. Riemann

Themenkomplex II: Screening asymptotische Bevölkerung 2004

Koordinatoren 2004: U.R. Fölsch; T. Kühnbacher; C. Pox

Themenkomplex III: Risikogruppen (2004)

Koordinatoren 2004: P. Propping; T. Sauerbruch

Themenkomplex IV: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement (aktualisiert)

Koordinatoren 2004: P. Frühmorgen; M. Zeitz

Koordinatoren 2007/2008: J. F. Riemann;

W. Schmitt

Themenkomplex V: Präoperative Diagnostik und Chirurgie (2004)

Koordinatoren 2004: W. Hohenberger; T. Junginger

Themenkomplex VI: Adjuvante und neoadjuvante Therapie (aktualisiert)

Koordinatoren 2004: R. Porschen; R. Sauer

Koordinatoren 2007/2008: R. Porschen; R. Sauer

Themenkomplex VII: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation (aktualisiert)

Koordinatoren 2004: U. Graeven; H.J. Schmoll

Koordinatoren 2007/2008: U. Graeven; H.J. Schmoll

Themenkomplex VIII: Nachsorge (2004)

Koordinator 2004: A. Holstege

Mitglieder der Arbeitsgruppen 2004 und 2007/08 siehe Anlage 4 – 7

Einleitung



Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit über 70000 Neuerkrankungen und ca. 30000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren. 1999 wurde erstmalig von der DGVS in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft eine S3-Leitlinie für das KRK veröffentlicht, die flächendeckend eine standardisiert hochwertige Patientenversorgung auf dem Boden evidenzbasierter Medizin erreichen sollte [1]. Um die Empfehlungen auf dem neuesten Stand wissenschaftlicher Erkenntnis zu halten, wurde die Leitlinie 2004 in enger Zusammenarbeit mit der AWMF aktualisiert [2].

Aufgrund der raschen Fortschritte auf dem Gebiet der medikamentösen Tumorthherapie (Kapitel „neoadjuvante und palliative Therapie des KKR“) und aufgrund neuer Erkenntnisse zur differenzierten Polypennachsorge und der Identifizierung serratierter Adenome als neue, mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehende Entität (Kapitel „Endoskopie: Polypenmanagement“), wurde 2008 eine Aktualisierung der Themenkomplexe IV, VI und VII vorgenommen. Diese aktualisierten Themenkomplexe wurden nun in die ursprüngliche Leitlinienversion von 2004 integriert. Das vollständige Manuskript ist im Folgenden dargestellt (2004: Themenkomplex I, II, III, V und VIII; 2008: Themenkomplex IV, VI und VII).

Das methodische Vorgehen orientierte sich dabei an den Empfehlungen zur Erstellung von Leitlinien der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>).

Evidenzrecherche

Es erfolgte zunächst eine systematische, zentrale Literaturrecherche in Bochum, wobei als Quelle Medline (PubMed) und die Cochrane Library dienten. Für die Leitlinienerstellung 2004 wurde Literatur aus dem Publikationszeitraum seit 1999, für die Leitlinienaktualisierung wurde Literatur aus dem Zeitraum 2004 bis Ende 2007 gesichtet. Vor allem für die Aktualisierung 2008 wurden Kongressbeiträge in Abstractform der großen internationalen Kongresse (ECCO, ASCO) zugelassen. Diese sind gesondert gekennzeichnet (*). Ferner sind für die jeweiligen Literaturzitate 2008 die Evidenzstärken angegeben.

Konsensusverfahren und Klassifikation der Evidenzgrade, der Empfehlungsgrade und Konsensusstärke

Zur Vorbereitung wurden sowohl die Fragenkataloge zu den einzelnen Themenkomplexen als auch die zugehörige Literatur den Koordinatoren und Mitgliedern der Arbeitsgruppen mit Bitte um Sichtung und Überarbeitung zugeleitet (Delphi-Methode). Am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 wurden die Konsensuskonferenzen in Bochum abgehalten. In einem nominalen Gruppenprozess wurden innerhalb der Arbeitsgruppen neue Empfehlungen formuliert und diese dann dem Plenum zur Abstimmung vorgetragen und verabschiedet.

Zur Unterstützung in methodischen Fragen und zur Moderation stand ein Vertreter der AWMF allen Arbeitsgruppen zur Verfügung.

Die relevante Literatur wurde nach den Empfehlungen des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, UK. (<http://www.cebm.net/>), bewertet und definierten Evidenzgraden zugeordnet (Tab. 1) In der Regel bestimmt der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad. Bei der Formulierung der Empfehlungen kann so zwischen drei Modalitäten unterschieden werden (A: „soll“, B: „sollte“, C: „kann“, Abb. 1). Der Empfehlungsgrad C der Leitlinie 2004 wurde 2008 durch den Empfehlungsgrad 0 ersetzt und ist synonym zu verwenden.

Die Festlegung der Empfehlungsgrade erfolgte im Rahmen der Konsensuskonferenzen durch die beteiligten Experten. Berücksichtigt wurden Faktoren wie die Studienqualität, die klinische Relevanz der Studienendpunkte und die ökonomische Umsetzbarkeit im Versorgungsalltag, aber auch Patientenpräferenzen und ethische Aspekte fanden Eingang in die Überlegungen. In

einigen Fällen kam es daher zu Abweichungen zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad.

In Zweifelsfällen erfolgte eine externe Begutachtung durch die AWMF. Während der Konferenzen und den nachfolgenden schriftlichen Abstimmungen wurde der prozentuale Anteil der den Empfehlungen zustimmenden Teilnehmer sowie die absolute Zahl der Zustimmungen ermittelt, um die Konsensusstärke festzustellen. Wurde kein Konsens erzielt, sind die Gründe bzw. unterschiedlichen Positionen im Text dargelegt. Die Klassifizierung der Konsensusstärke ist in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 1 Basis der Evidenzgrade: Centre of Evidence-Based Medicine Oxford.

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

Tab. 2 Klassifikation der Konsensusstärke.

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

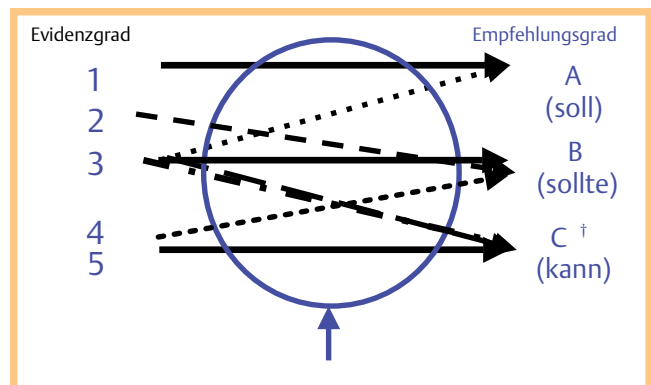


Abb. 1 Klinische Beurteilung – Klassifizierung der Empfehlungsgrade (nach Empfehlungen des Europarates 2001). Legende: ↑ = In der Regel bestimmt der Evidenz- den Empfehlungsgrad. Abweichungen sind in begründeten Fällen möglich; † = Der in der Aktualisierung der TK IV, VI und VII verwendete Empfehlungsgrad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

Verbreitung und Implementierung der Leitlinien

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

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

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

Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte

Die Deutsche Krebshilfe e.V. stellte die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten (Medizinische Dokumentarin), Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenz (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorar, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienststreitgesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien erstattet. Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit, ohne die die S3-Leitlinie nicht zu realisieren gewesen wäre, ist ihnen zu danken.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom wird kontinuierlich aktualisiert. Die Gültigkeitsdauer der 2008 überarbeiteten Themenkomplexe IV, VI und VII wird auf 3–4 Jahre geschätzt, sie werden spätestens 2012 einer erneuten Revision unterzogen. Die Aktualisierung der verbleibenden Themenkomplexe I–III, V und VIII ist für 2009 vorgesehen.

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

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

Inhaltsverzeichnis		Seite
I. Themenkomplex I:	Prävention asymptotische Bevölkerung (2004)	1
II. Themenkomplex II:	Screening asymptotische Bevölkerung (2004)	2
III. Themenkomplex III:	Risikogruppen (2004)	5
IV. Themenkomplex IV:	Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement (2008)	13
V. Themenkomplex V:	Präoperative Diagnostik und Chirurgie (2004)	18
VI. Themenkomplex VI:	Adjuvante und neoadjuvante Therapie (2008)	23
VII. Themenkomplex VII:	Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation (2008)	31
VIII. Themenkomplex VIII:	Nachsorge	46

I. Themenkomplex I: Prävention asymptomatische Bevölkerung (2004)



- I.1. Lebensgewohnheiten
- I.2. Ernährungsempfehlungen
- I.3. Mikronährstoffe und Medikamente

I.1. Lebensgewohnheiten Empfehlung

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

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

Patienten sollten zur Nikotinkarenz angehalten werden.

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

Hintergrund

Personen mit höherem körperlichen Aktivitätsgrad haben in Querschnittsuntersuchungen weniger Kolonpolypen (Adenome) und ein geringeres Karzinomrisiko. Zwei Kohortenstudien konnten zeigen, dass bereits 30–60 min tägliche moderate körperliche Aktivität mit einem verringerten Karzinomrisiko einhergeht [3–8].

Kolonpolypen (Adenome) finden sich häufiger bei Patienten mit höherem BMI. Bei übergewichtigen Personen war das Risiko für ein Kolonkarzinom bis zu 2-fach erhöht, wobei unklar ist, ob die Risikoerhöhung durch das Übergewicht, die erhöhte Kalorienaufnahme oder durch die fehlende körperliche Aktivität bedingt ist [4, 9–11].

Rauchen ist mit einem erhöhten Risiko für Kolonadenome und -karzinome assoziiert [6, 12–16]. Trotz einer Evidenzstärke 2b 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.

I.2. Ernährungsempfehlungen

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

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

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

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

Hintergrund

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 9,8–24,9 g/Tag betrug [17–21].

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 Ef-

fekt haben [17–19, 22–26]. Durch mehrere Studien konnte ein moderat erhöhtes Karzinomrisiko bei täglicher Aufnahme von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch gezeigt werden [11, 25, 27–31]. Hoher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhten Risiko für ein Kolonkarzinom assoziiert, insbesondere bei reduzierter Folsäureaufnahme. Zusätzlich scheint ein negativ synergistischer Effekt zwischen Rauchen und Alkohol zu bestehen. Das Risiko korreliert mit der Menge des aufgenommenen Alkohols und nicht mit der Art des alkoholischen Getränks [11, 22, 32–35].

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

Hintergrund

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 [30, 36, 37]. 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, 25, 38].

Empfehlung

Zur Karzinomreduktion sollte die Ernährung folsäure- (Empfehlungsgrad B) und kalziumreich (Empfehlungsgrad C) sein.

Evidenzstärke: 2b, starker Konsens.

Hintergrund

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 [39].

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 [40].

I.3. 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 asymptomatische Bevölkerung, sodass diese Substanzen ebenfalls nicht für diese Indikation gegeben werden sollten.

Starker Konsens.

Hintergrund

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 [41–43].

Mehrere epidemiologische Untersuchungen an Personen mit erhöhter Einnahme von Vitamin A konnten eine Reduktion des Risikos für ein kolorektales Karzinom nicht sichern [25, 44, 45].

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 [25, 44, 45]. Es ist nicht eindeutig belegt, dass die Einnahme hoher Dosen von Vitamin C das Risiko für ein kolorektales Karzinom senkt [22, 44]. Für die Vitamine D und E ist die Datenlage unzureichend, sodass eine Aussage über mögliche protektive Effekte auf die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms nicht möglich ist [25, 44–47].

Durch Anreicherung der Nahrung mit Selen wurde eine Reduktion des KRKs 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 [48–50].

Empfehlung

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

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

Hintergrund

In einigen Kohorten- und Fallkontrollstudien wurde eine erniedrigte Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei Einnahme von Aspirin gesehen [51, 52]. Diese Befunde wurden jedoch in anderen Studien nicht bestätigt. Aufgrund der derzeit ungesicherten Datenlage und der fehlenden Bewertung der Nutzen-/Risikorelation 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 KRKs bei Frauen sollte nicht gegeben werden.

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

Hintergrund

Obwohl es Hinweise auf eine Reduktion des kolorektalen Karzinoms gibt [53–55], ist der Gesamtnutzen (Mammakarzinomrisiko, Thromboserisiko) derzeit eher negativ einzuschätzen [56]. Aus diesem Grund erfolgte bei starkem Konsens eine Höherstufung des Empfehlungsgrads auf A.

II. Themenkomplex II: Screening asymptomatische Bevölkerung (2004)



II.1. Zusammenfassung

II.2. Screening – Alter

II.3. Untersuchungsverfahren für die Darmkrebsvorsorge

II.3.1. FOBT (Guaiak-Test)

II.3.2. Immunologische Stuhltestverfahren

II.3.3. Molekulare Screeningverfahren

II.3.4. Endoskopische Verfahren

II.3.4.1. Sigmoidoskopie

II.3.4.2. Koloskopie

II.3.5. Radiologische Verfahren

II.4. Kosteneffektivität

II.1. Zusammenfassung

- ▶ Maßnahmen zur Früherkennung von Darmkrebs sollten bei Personen mit durchschnittlichem Risiko (leere Familienanamnese 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 Früherkennungs-Koloskopie 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.

II.2. 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.

Hintergrund

Die KRK-Inzidenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an [57, 58]. In einer prospektiven Koloskopiestudie zeigte sich eine deutlich niedrigere Nachweisrate fortgeschrittener Adenome bei 40- bis 49-Jährigen (3,5%) [59], sodass 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 [60]. Endoskopische Untersuchungen scheinen auch bei älteren Patienten sicher durchführbar zu sein

[61]. 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 [62]. Die Festlegung der Altersbegrenzung sollte daher individuell in Abhängigkeit des „biologischen Alters“ sowie vorhandener Begleiterkrankungen erfolgen. Zum Nutzen-/Risikoverhältnis des Darmkrebscreenings in verschiedenen Altersgruppen existiert keine ausreichende Datenlage.

II.3. Untersuchungsverfahren für die Darmkrebsvorsorge

- ▶ FOBT
- ▶ Immunologische Testverfahren
- ▶ Sigmoidoskopie
- ▶ Sigmoidoskopie + FOBT
- ▶ Koloskopie
- ▶ CT-Kolonografie
- ▶ MRT-Kolonografie
- ▶ Molekulare Screeningverfahren

II.3.1. 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, erübrigt sich ein FOBT und auch andere Maßnahmen.

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

Hintergrund

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 [63], führt die wiederholte Testung zu einer zuverlässigeren Erkennung von KRK [64, 65]. Das in den Studien eingesetzte Verfahren beinhaltet, aus drei aufeinanderfolgenden Stuhlgängen je zwei Proben pro Stuhl auf zwei Testfelder aufzutragen und auf okkultes Blut zu testen [66].

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 15–33% gezeigt werden [67–69]. Ein systematischer Review der Studien ergab eine durchschnittliche Senkung der KRK-Mortalität um 23% [70]. Diese Mortalitätssenkung bestätigte sich auch nach längerem Follow-up der Studien [71–73]. Die jährliche war der zweijährigen Testung in Bezug auf die Reduktion der Mortalität in einer Studie eindeutig überlegen [69].

Die Sensitivität des Testes 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% [69, 74]) und wird daher nicht empfohlen. Es gibt Hinwei-

se 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 [75–77]. 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 [78]. Die Notwendigkeit einer Ernährungsempfehlung für den Hämocult® wird allerdings durch eine Metaanalyse infrage gestellt [79]. 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. Vorteil 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 [80].

II.3.2. Immunologische Stuhltestverfahren

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3a, Konsens.

Hintergrund

Immunologische Tests auf Hämoglobin oder Hämoglobin/Haptoglobin im Stuhl besitzen eine höhere Sensitivität als der Hämocult®-Test. Die Datenlage zur Spezifität ist uneinheitlich [81–85]. Zu bedenken ist jedoch, dass für den Einsatz der immunologischen FOBT weniger Daten als für das Guaiak-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 [86]. Ebenso reicht die Datenlage zur M2-PK-Bestimmung im Stuhl nicht aus, um einen Einsatz außerhalb von Studien zu rechtfertigen [87].

II.3.3. 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.

Hintergrund

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

untersucht. Die Sensitivität für Karzinome betrug 61%, für Adenome 50% [88]. 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 63–91%, für fortgeschrittene Adenome von 57–82% gefunden [89–91]. Aufgrund fehlender Daten aus der asymptomatischen Bevölkerung sowie des hohen Aufwands und Kosten sollten diese Verfahren derzeit nur im Rahmen von Studien evaluiert werden.

II.3.4. 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 nicht blutende 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-Karzinomsequenz) [92, 93].

II.3.4.1. 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: 3b, starker Konsens.

Hintergrund

In Fall-Kontrollstudien konnte für die Sigmoidoskopie eine Senkung der Mortalität von Karzinomen des Rektosigmoids um etwa 60–80% gezeigt werden [94–96]. Prospektive randomisierte Studien laufen derzeit in den USA, im UK und Italien [97–99]. 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 [100].

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 [101–103].

Der protektive Effekt einer Sigmoidoskopie für distale Neoplasien scheint 6–10 Jahre [96, 104], in einer Studie sogar 16 Jahre anzuhalten [105]. 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 [106]. Trotzdem wird aufgrund 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 nicht randomisierte Studie fand zwar eine niedrigere KRK-bedingte Mortalität für die Kombination, das Ergebnis verfehlte jedoch grenzwertig die Signifikanz und die Compliance war ausgesprochen niedrig [107]. In mehreren Studien war jedoch eine Kombination aus Sigmoidoskopie und einmaligem FOBT der alleinigen Sigmoidoskopie nicht signifikant überlegen [108, 109]. Möglicherweise führt jedoch ein jährlich wiederholter FOBT zu einem Vorteil der Kombination verglichen mit der alleinigen Sigmoidoskopie.

II.3.4.2. Koloskopie

Empfehlung

Die komplette Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRKs 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: 3b, starker Konsens.

Hintergrund

In zwei Fall-Kontrollstudien wurde gezeigt, dass die Inzidenz von Darmkrebs durch Polypektomie im Rahmen einer Koloskopie um 66–90% gesenkt wird [92, 93]. Zwar gibt es keine randomisierte Studie, die richtlinienkonform¹ 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. 46–52% der Patienten mit proximalen Neoplasien wiesen in Studien keine zusätzlichen distalen Adenome auf [110, 111]. Bei diesen Patienten wäre eine Diagnose der Neoplasien mittels Sigmoidoskopie unmöglich.

Die Ergebnisse der Fall-Kontrollstudien der Sigmoidoskopie sollten auf die Koloskopie übertragbar sein [94–96]. Auch der protektive Effekt der FOBT-Studien beruht letztendlich auf der Abklärung positiver Tests mittels Koloskopie. Zusätzlich konnte in einer Fall-Kontrollstudie ein protektiver Effekt der Koloskopie gezeigt werden [112]. Die Komplikationsrate der Untersuchung in Deutschland war in einer Studie auf freiwilliger Basis sehr gering [113]. Tandemuntersuchungen haben gezeigt, dass größere Adenome nur selten (0–6%) übersehen werden [114].

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 [115]. In einer Fall-Kontrollstudie hielt der protektive Effekt einer Koloskopie mindestens 10 Jahre an [112].

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).

II.3.5. Radiologische Verfahren

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Für den Einsatz der MRT-Kolonografie existieren keine Studien (Flächen-/Feldversuche) in der asymptomatischen Bevölkerung. Nur wenige Studien befassen sich mit der Untersuchung asymptomatischer Personen mittels CT-Kolonografie. 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, sodass ihr Einsatz als Screeningmethode außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen werden kann [116–124].

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

II.4. 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.

Hintergrund

Prospektive Studien zur Kosteneffektivität der verschiedenen KRK-Vorsorgeverfahren existieren nicht. Mathematische Modellrechnungen legen nahe, dass Koloskopie, Sigmoidoskopie und FOBT kosteneffektiv sind [125–133].

III. Themenkomplex III: Risikogruppen (2004)



III.1. Sporadisches kolorektales Karzinom

III.1.1. Risikogruppen

III.1.1.1. Primärprävention

III.1.1.2. Vorsorgeuntersuchungen

III.2. Hereditäre kolorektale Karzinome

III.2.1. Risikogruppen

III.2.2. Vorsorgeuntersuchungen

III.3. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

III.3.1. Risikogruppen

III.3.2. Primärprävention

III.3.5. Vorsorgeuntersuchungen

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 z. Zt. noch nicht bekannt) Risiko für ein kolorektales Karzinom.
- ▶ Nachgewiesene oder mögliche Anlageträger für ein hereditäres kolorektales Karzinom.
- ▶ Risikopersonen auf dem Boden einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

III.1. Sporadisches kolorektales Karzinom

III.1.1. 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 gering erhöhtes Risiko, an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken.

Evidenzstärke: 2b.

Hintergrund

Für Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) ist das mittlere Risiko 2- bis 3-fach erhöht. Eine weitere, 3- bis 4-fache Risikosteigerung besteht, wenn bei dem Indexpatienten das kolorektales Karzinom vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten ist und/oder mehr als ein Verwandter ersten Grades von einem KRK betroffen ist [134–146]. 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. So ist das Risiko für die Geschwister etwa 2,5-fach höher als für die Kinder. Ist der Indexpatient nach dem 60. Lebensjahr erkrankt, ist das KRK-Risiko für die erstgradig Verwandten nur noch gering erhöht [135].

Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Geschwister der Eltern, Enkel) von Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben ein leicht erhöhtes Karzinomrisiko (RR 1,5); dieses ist aber derzeit nur unzureichend untersucht und bisher nicht in der Praxis verifiziert [134, 137, 138, 147, 148]. Für Verwandte dritten Grades von Patienten mit kolorektalen Karzinomen ist kein erhöhtes Karzinomrisiko anzunehmen.

Verwandte von Patienten mit kolorektalem Adenom

Empfehlung

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.

Hintergrund

Das Risiko dieser Verwandten, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, ist im Mittel etwa 2-fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung gesteigert [135, 138, 149–152]; es besteht ein 80% höheres Risiko bei Eltern und Geschwistern von Adenom-Patienten im Vergleich mit deren Lebenspartnern [149]. 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. 4,4-fach erhöht [150]. 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 nachgewiesen 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 kolorektalen 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

Hintergrund

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 [92, 93, 153, 154]. 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 4-fach erhöhten Karzinomrisiko assoziiert [138, 154–161]. Auch bei multiplen Adenomen ist das Risiko, ein metachrones Karzinom zu entwickeln, deutlich (4- bis 6-fach) gesteigert [138, 154, 156, 157, 159, 160]. 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 [114, 162]. Ob hyperplastische Polypen als präkanzeröse Läsionen angesehen werden können, ist derzeit nicht abschließend beurteilbar [163].

III.1.2. Primärprävention

Empfehlung

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.

Hintergrund

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 [164–166].

III.1.3. Vorsorgeuntersuchungen

Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

Das Risiko eines Verwandten ersten Grades eines Patienten mit kolorektalem Karzinom, ebenfalls an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken, ist, insbesondere bei einem Manifestationsalter unter 50 Jahren beim Indexpatienten, erhöht [138, 140, 148, 167–170] (siehe auch Abschnitt III.1.1.).

Bei jungen Indexpatienten in der Verwandtschaft sollte die Diagnose eines HNPCC-Syndroms (siehe Abschnitt III.2.3.) 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.

Empfehlung

Die Koloskopie sollte mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden.
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

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.

Hintergrund

Die Empfehlung basiert auf dem in Abschnitt III.1.2. dargelegten erhöhten Risiko dieser Population [58, 140, 148, 150].

III.2. 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. Im 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 Keimbahnmutationsuche sollte entsprechend den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer erfolgen [171]. Neben einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome haben alle Patienten und Risikopersonen dieser Gruppe ein zusätzlich erhöhtes Risiko extrakolischer Neoplasien. Aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs haben erstgradig Verwandte von Betroffenen ein 50%iges Risiko, diese genetische Disposition ebenfalls geerbt zu haben. Eine prädiktive genetische Testung bei diesen gesunden Risikopersonen muss den Richtlinien entsprechend an eine genetische Beratung gebunden sein und kann nur erfolgen, wenn eine zweifelsfrei pathogene Keimbahnmutation bei einem erkrankten Familienmitglied nachgewiesen wurde [171].

III.2.1. Risikogruppen

Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)

Patienten mit unbehandelter FAP entwickeln nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom.

Evidenzstärke: 2a.

Hintergrund

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 bedeutsamsten 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 [172].

Patienten mit attenuierter familiärer adenomatöser Polyposis (AAPC)

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.

Hintergrund

Anders als bei FAP entstehen bei der AAPC typischerweise weniger als 100 kolorektale Adenome. Extrakolische Manifestationen (z.B. Desmoide) können auftreten [172 – 176].

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 [177]. 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, sodass von Mutationen in weiteren, bisher nicht identifizierten Genen ausgegangen werden muss.

Patienten mit 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 (Bethesda-Kriterien, s. Anlage 2 und 3). Mutationsträger haben ein sehr hohes Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln (bis 80%). Dies gilt vermindert auch für extrakolische Neoplasien wie Endometrium-, Ovarial-, Magen- und Dünndarmkarzinome sowie Urothelkarzinome des Nierenbeckens und Harnleiters.

Evidenzstärke: 2a.

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

Hintergrund

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 kann gestellt werden, wenn in der Familie des Patienten die so genannten Amsterdam-I-Kriterien erfüllt sind [178]. 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 [179]. 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) [180].

Eine Mikrosatelliteninstabilität lässt sich bei etwa 80 –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 auf (sog. Mikrosatelliten). In reparaturdefizienten 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 klassischen Bethesda-Kriterien wurden 2004 revidiert (Anlage 3) [181].

Das allgemeine Tumorrisiko von HNPCC-Anlageträgern wird mit 80 –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 Lebenszeitrisko eines HNPCC-Anlageträgers für ein KRK beträgt 60 –80%.

Das Endometriumkarzinom ist nach dem KRK der zweithäufigste Tumor bei HNPCC. Das Lebenszeitrisko für weibliche Anlageträgerinnen ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, beträgt 40 –60% bei einem medianen Erkrankungsalter zwischen 46 und 48 Jahren. Karzinome des Ovars treten bei 3 –12% aller Anlageträgerinnen auf. Magenkarzinome kommen bei 2 –13% der HNPCC-Patienten vor und treten durchschnittlich im Alter von 51 –56 Jahren auf. Vorwiegend handelt es sich dabei um Karzinome vom intestinalen Typ. Das kumulative Lebenszeitrisko für Dünndarmkarzinome im Rahmen eines HNPCC beträgt ein bis 4%. 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 –63 Jahren angegeben. Das Lebenszeitrisko 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 Bla-

senkarzinome bei HNPCC im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht signifikant häufiger aufzutreten [182–188].

Das Lebenszeitrisko für biliäre Tumoren ist bei HNPCC erhöht, aber doch insgesamt relativ niedrig. 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 40–54 Jahren angegeben [188–190]. 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 [191].

Patienten mit hamartomatösem 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: 2a.

Hintergrund

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 charakterisiert ist durch das Auftreten von hamartomatösen Polypen des Gastrointestinaltrakts und mukokutanen Melaninpigmentierungen, die vor allem perioral auffällig sind. 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 [192–198]. Neben dem KRK ist anhand einer neueren Metaanalyse der publizierten Literatur insbesondere auch das Risiko für Karzinome des Magens, Dünndarms, Pankreas, der Mamma, des Ovars und Uterus erhöht [199]. 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 [199].

Der Verdacht auf eine autosomal-dominant erbliche familiäre juvenile Polyposis coli (FJP) besteht bei der Diagnose von 5 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 KRKs beträgt 17–68%. Daneben ist möglicherweise das Risiko für Magen- und Pankreaskarzinome erhöht [200–204].

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 beschrie-

ben und mit einem erhöhten KRK-Risiko in Verbindung gebracht [205–209]. Beide Erkrankungen sind jedoch sehr selten, sodass die Erkenntnisse über phänotypische Ausprägungen in Bezug auf Tumorrisiken nur bedingt aussagekräftig sind.

III.2.2. Vorsorgeuntersuchungen

Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)

Empfehlung

Verwandte eines FAP-Patienten, die aufgrund des autosomal dominanten Erbgangs 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 genetische Diagnostik durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Empfehlung

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

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

Empfehlung

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.

Hintergrund

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 [210]. Die molekulargenetische Untersuchung kann mittels direkter (Mutationsnachweis im APC-Gen) oder indirekter (Nachweis der Vererbung der 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 [171]. 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 zusammengekommen 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 Risikoper-

sonen die endoskopische Vorsorge ab dem 10. Lebensjahr zu empfehlen [138, 210, 211]. Bei bestimmten Mutationen, früher Karzinommanifestation in der Familie oder assoziierten Symptomen, ist der Beginn der Vorsorge bereits zu einem früheren Zeitpunkt in Erwägung zu ziehen.

Empfehlung

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

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

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Die rechtzeitige Proktokolektomie ist zur Verhinderung des kolorektalen Karzinoms entscheidend [212–216]. 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 [215–217]. Nach der Beobachtung zum natürlichen Verlauf der FAP entsteht das Karzinom im Median im 36. Lebensjahr [218]. Mit dem Patienten sollte das mögliche Belassen eines Rektumstumpfs 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 [219], während die Langzeitprognose nach IPAA (ileo-pouchanal Anastomose) bessere Langzeitergebnisse hinsichtlich der Karzinomprophylaxe aufweist [220–223]. 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 viele Patienten Polypen im Bereich des Pouches nahe der ileoanalen Anastomose entwickeln, die maligne entarten können, wird postoperativ eine jährliche Pouchoskopie empfohlen. Viele Zentren führen nicht konsequenterweise eine Proktokolektomie durch. In diesem Falle ist die 4-monatliche Kontrolle des Rektumstumpfs erforderlich, ggf. mit Abtragung neu auftretender Polypen. Die Datenlage zur Effektivität der Beeinflus-

sung des Polypenwachstums mit dem nicht steroidalen Antiphlogistikum Sulindac ist widersprüchlich [224–229]. Es ist nicht sicher, ob der selektive COX2-Hemmer Celecoxib, der zu einer Reduktion rektaler Adenome führte [230], 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.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

Das Lebenszeitrisko Duodenalpolypen zu entwickeln beträgt für FAP-Patienten zwischen 80 und 90% [231, 232]. Weniger als 10% der Patienten weisen Magenadenome auf, etwa 30% Drüsenkörperzysten des Magens. Hinsichtlich der Ausprägung der Duodenal-Polypose sollte die Spigelman-Klassifikation (● Tab. III.1.) herangezogen werden [231]. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit schwerer Adenomatosis des Duodenums liegt bei 43 (Range 24–65) Jahren [233]. Insgesamt scheint das Wachstumsverhalten der Duodenaladenome langsamer als das von kolorektalen Adenomen zu sein [234, 235] und hängt mehr vom zunehmenden Alter (>40 Jahre zunehmend) als vom initialen Stadium ab [236]. Der Mutationsort (Codon 279–1309) korreliert mit dem Schweregrad der Polyposis im Duodenum, aber wohl nicht mit der Wahrscheinlichkeit, dass sich hochgradige Dysplasien entwickeln [237, 238]. Das Lebenszeitrisko für ein Duodenalkarzinom beträgt für Patienten mit FAP zwischen 3 und 4% [239] und ist somit bis zu 300-fach höher als in der Normalbevölkerung [240]. 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% [241]. 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 Biopsie und/oder Polypektomie zu erreichen, ist dies selbstverständlich anzustreben [242]. Für die Mehrzahl der FAP-Patienten scheint ein Untersuchungsintervall von 3 Jahren ausreichend [234]. Aufgrund des hohen Karzinomrisikos im Spigelman-Stadium IV

Tab. III.1 Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis (nach [231]).¹

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

¹ Stadium 0: 0 Punkte; Stadium I: 1–4 Punkte; Stadium II: 5–6 Punkte; Stadium III: 7–8 Punkte; Stadium IV: 9–12 Punkte.

muss hier ein chirurgisches Vorgehen empfohlen werden, wobei der pankreaserhaltenden Duodenektomie, auch aufgrund der geringeren Morbiditätsrate gegenüber der Pankreatikoduodenektomie der Vorzug zu geben ist [243]. Die operative Duodenotomie und Polypektomie kann wegen der hohen Rezidivrate nicht empfohlen werden [233, 244]. Prinzipiell lässt sich auch nach extensivem chirurgischem Vorgehen das Wiederauftreten von Adenomen nicht verhindern [233]. Auch ist derzeit nicht klar, ob die regelmäßige Vorsorgeuntersuchung des Duodenums lebensverlängernd ist [239].

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

Etwa 1–2% aller Patienten mit einer FAP entwickeln ein Schilddrüsenkarzinom. Das Risiko ist vor allem für weibliche Anlage-träger erhöht. Die Diagnose erfolgt meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr [245–248]. Daher wird ab dem 10. Lebensjahr in jährlichen Intervallen eine Schilddrüsen-Sonografie empfohlen. Desmoidtumoren treten bei bis zu 30% aller Patienten mit einer FAP auf. Neben einer klaren Geno-/Phänotyp-Korrelation (APC-Mutation Kodon $>$ 1300) [249, 250] 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. Aus diesem Grunde wird ab dem 10. Lebensjahr eine jährliche Abdomen-Sonografie empfohlen.

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 [251]. Dabei scheint das Risiko für Jungen höher zu sein. In einem Teil der Fälle gibt es eine positive Familienanamnese [252]. 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 generelle 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.

Patienten mit attenuierter familiärer adenomatöser Polyposis

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.

Hintergrund

Bei Patienten mit einer attenuierten FAP treten Polypen oft deutlich später und seltener auf als bei der klassischen FAP. Die Diagnose eines KRKs in der Adoleszenz wurde kasuistisch berichtet [253]. Die Polypen sind häufig im rechtsseitigen Kolon lokalisiert. Aus diesem Grunde muss eine komplette Koloskopie zur Früherkennung durchgeführt werden [173, 174, 176, 254]. 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 Rektumstumpfs vertretbar. Da extrakolische Manifestationen genau wie bei der klassischen FAP auftreten können [255–257], gelten diesbezüglich die Empfehlungen für die klassische FAP. Bis zu welchem Alter Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopersonen mit unauffälligem endoskopischem Befund fortgeführt werden sollen, ist aufgrund der Datenlage derzeit unklar.

Patienten mit hereditärem Non-Polyposis-Coli-Kolonkarzinom (HNPCC)

Empfehlung

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: 1c, starker Konsens.

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Die Anlage-träger für ein HNPCC haben Mutationen in sog. Mismatch-Repair-Genen. Bislang konnten Keimbahnmutationen in 4 verschiedenen Genen nachgewiesen werden: MSH2, MLH1, MSH6 und PMS2. 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 [258], etwa 10% im MSH6-Gen. Eine prädiktive genetische Untersuchung soll erst nach humangenetischer Beratung durchgeführt werden [171]. 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: 2a, Konsens.

In jedem Fall 5 Jahre vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, Konsens.

Hintergrund

Kolonkarzinome bei HNPCC-Patienten treten im Median im 44. Lebensjahr auf. Mehr als 50% dieser Karzinome befinden sich im rechtsseitigen Kolon [189]. 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 3-jährlichen Untersuchungsintervallen nachweisen [259]. Aufgrund einer beschleunigten Tumorprogression mit Intervallkarzinomen in etwa 4% aller Patienten bei 2- bis 3-jährlichen Untersuchungsabständen wird ein jährliches Intervall empfohlen [259, 260]. Die Studienverteilung und damit auch Prognose HNPCC-assoziiierter kolorektaler Karzinome, die im Rahmen eines Vorsorgeprogramms entdeckt werden, ist signifikant günstiger verglichen zu einer Diagnose aufgrund von Symptomen der Erkrankung [261]. 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

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.

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

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Empfehlung

Bei allen Risikopersonen und Mutationsträgern sollte ab dem 25. Lebensjahr zusätzlich eine jährliche Oberbauchsonografie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Hintergrund

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 40–60%, für ein Ovarialkarzinom 3–12% [187, 188]. Bislang gibt es bei HNPCC nur eine prospektive Studie zur Effizienz der gynäkologischen Vorsorge im Hinblick auf Endometriumkarzinome [262]. 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 [263–266]. 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 [267]. Eine prophylaktische Adnektomie kann bei einem Lebenszeitrisiko von 2–13% ebenfalls nicht allgemein empfohlen werden. Beide Eingriffe können jedoch individuell durchaus indiziert sein. Diese Option ist insbeson-

dere 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 [268]. Die Studie weist allerdings erhebliche methodische Schwächen insbesondere hinsichtlich Patientenzahl, Altersstruktur und Nachbeobachtungszeit auf. Angesichts der Tatsache, dass 35% aller Dünndarmkarzinome bei HNPCC im Duodenum lokalisiert sind [185], 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 Oberbauchsonografie 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 [188].

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.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Hintergrund

Da durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen Karzinome bei fast allen Patienten im Stadium UICC I/II oder sogar als prämaligne Adenome entdeckt werden [259, 260] und die Penetranz unvollständig ist, kann eine prophylaktische Kolektomie bzw. Proktokolektomie derzeit nicht empfohlen werden.

Bei Nachweis eines Karzinoms werden die Patienten nach tumor chirurgischen Gesichtspunkten operiert (s. auch Themenkomplex V). Das Risiko eines kolorektalen Karzinoms im verbliebenen Dickdarm und das Risiko von extrakolischen Neoplasien bleibt jedoch deutlich erhöht, sodass diese Patienten einer intensiven postoperativen Nachsorge zugeführt werden müssen. In dieser sollte die Tumornachsorge für sporadische KRK mit dem HNPCC-spezifischen Früherkennungsprogramm für KRK und extrakolische Tumoren kombiniert werden. Ob eine erweiterte prophylaktische Resektion zur Prophylaxe metachroner KRK 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.

Hintergrund

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 Krankheitsbilds sollten diese Patienten in enger Abstimmung mit erfahrenen Zentren behandelt werden. Neben der intestinalen und extraintestinalen Karzinomfrüherkennung steht 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 Gastrointestinaltrakts bereits ab dem etwa 10. Lebensjahr erfolgen.

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

III.3. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

III.3.1. Risikogruppen

Patienten mit 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 [269–274].

Evidenzstärke: 2a.

Hintergrund

Die Mehrzahl der Studien zeigt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines KRK [269, 270]. In einer Metaanalyse betrug das kumulative Karzinomrisiko bei Pancolitis 2% nach 10 Jahren, 9% nach 20 Jahren und 18% nach 30 Jahren [275]. Lediglich in einer dänischen Studie mit hoher Kolektomieerate fand sich keine erhöhte Inzidenz kolorektaler Karzinome [276]. Eine Metaanalyse konnte die Bedeutung der primär sklerosierenden Cholangitis als Risikofaktor für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei Colitis-ulcerosa-Patienten bestätigen [277]. Ebenso konnten zwei Fall-Kontrollstudien ein erhöhtes Risiko von Kolitispatienten mit Angehörigen mit KRK zeigen [278, 279].

Die Colitis-ulcerosa-assoziierte intraepitheliale Neoplasie (insbesondere die DALM) sollte anhand makroskopischer und mikroskopischer Kriterien von sporadischen Adenomen mit intraepithelialen Neoplasien abgegrenzt werden [280].

Unter DALM (Dysplasia associated lesion or mass) versteht man laut Definition der WHO [281] eine High-Grade-Läsion, die in 40% der Fälle bereits mit einem invasiven Karzinom einhergeht.

Patienten mit Morbus Crohn

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

Evidenzstärke: 2a.

Hintergrund

Die Datenlage zum M. Crohn ist spärlich und teilweise uneinheitlich [282–286]. So schwanken die Angaben zum kolorektalen Karzinomrisiko zwischen keinem und einem 3,5- bis 7-fach 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 [283, 287], 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.

Patienten mit anderen entzündliche Dickdarmerkrankungen

Ein erhöhtes kolorektales Karzinom-Risiko auf dem Boden anderer entzündlicher Dickdarmerkrankungen ist nicht belegt.

Evidenzstärke: 5.

Hintergrund

Hinweise für ein ca. 1,8-fach erhöhtes linksseitiges Karzinomrisiko sowie über eine Wnt-2-Gen-Überexpression bei Patienten mit Divertikulitis [288, 289] können weiterhin nicht als abgesichert gelten. Bei kollagener Kolitis gibt es nur kasuistische Hinweise auf ein gesteigertes Risiko [290].

III.3.2. Primärprävention

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2b, Konsens.

Hintergrund

Prospektive Studien zum Einsatz von Aminosalicylaten zur Karzinomprophylaxe liegen nicht vor. In mehreren Fall-Kontrollstudien ging eine 5-ASA-Therapie mit einer gesenkten Karzinomentstehung einher [279, 291, 292]. In einer Kohortenstudie war das Risiko ein KRK zu entwickeln für Patienten mit langjähriger Aminosalicylattherapie signifikant verringert [293]. 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 Neoplasienentstehung zu besitzen [294].

Folsäure besitzt möglicherweise einen protektiven Effekt bei Patienten mit CU [295], weitere Studien sind jedoch erforderlich.

III.3.3. Vorsorgeuntersuchungen

Patienten mit Colitis ulcerosa

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2b, Konsens.

Hintergrund

Die Mortalität an kolorektalen Karzinomen kann bei Kolitispatienten durch regelmäßige koloskopische Überwachung offenbar signifikant gesenkt werden [296–298]. 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% [299].

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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 [300]. 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 [301, 302], war dies in anderen Studien selten [303]. Ein wesentliches Problem für die Beurteilung der Bedeutung der low-grade intraepithelialen Neoplasien stellt die geringe diagnostische Übereinstimmung selbst spezialisierter Pathologen dar [304, 305]. 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 Dysplasien in adenomartigen Arealen erscheint bei fehlendem Nachweis von synchronen Dysplasien in der umgebenden Mukosa eine Abtragung und engmaschige endoskopische Nachkontrolle ausreichend [306, 307].

Nach Proktokolektomie ist die Entwicklung von intraepithelialen Neoplasien bis hin zum Karzinom im Bereich des Pouches vereinzelt beschrieben [308]. Diese stellten die Grundlage für die Empfehlung einer regelmäßigen Pouchoskopie mit Biopsieentnahme dar. Das Risiko einer Dysplasieentwicklung im Pouch nach Proktokolektomie erscheint jedoch äußerst gering [308–310], sodass der Stellenwert einer regelmäßigen Pouchoskopie zum Dysplasienachweis derzeit unklar ist.

Die v.a. in Skandinavien teilweise geübte prophylaktische Proktokolektomie nach langjähriger Pancolitis ohne vorher durchgeführte regelmäßige endoskopische Überwachung wird nicht empfohlen [311].

Erste Daten zum Einsatz der Chromoendoskopie in der Überwachung von Colitis-ulcerosa-Patienten sind vielversprechend [312], es sind jedoch weitere Studien erforderlich.

Patienten mit Morbus Crohn

Empfehlung

Für Patienten mit Morbus Crohn kann zur Zeit keine generelle Empfehlung zur endoskopischen Überwachung gegeben werden.
Evidenzstärke: 5

Hintergrund

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 (Tab. III.1.).

IV. Themenkomplex IV: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement (2008)



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

IV.1.1. Sigmoidoskopie versus Koloskopie

IV.1.2. Chromoendoskopie

IV.1.3. Zoomendoskopie

IV.2. Polypektomiedurchführung

IV.2.1. Schlingenektomie versus Zangenektomie

IV.3. Histologische Untersuchung

IV.4. Vorgehen bei pT1-Karzinomen

IV.5. Polypenmanagement (Nachsorge)

IV.6. Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen

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

Empfehlung

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

Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

Empfehlung

Bei inkompletter Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors kann präoperativ zusätzlich eine CT- oder MR-Kolonografie erfolgen. Postoperativ soll eine komplette Koloskopie erfolgen.
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

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

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

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

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

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

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

IV.1.1. Sigmoidoskopie versus Koloskopie

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

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

IV.1.2. Chromoendoskopie

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Bei Patienten mit CED oder HNPCC kann eine höhere Detektionsrate neoplastischer Läsionen durch Chromoendoskopie als gesichert gelten [312, 336, 337]. In Studien an Patienten ohne hereditäre Tumorerkrankungen oder CED fanden sich ebenfalls höhere Raten vorwiegend kleiner Adenome [338–340], die allerdings in einer weiteren Studie nicht bestätigt wurden [341]. Es ist bisher nicht geklärt, ob die Erkennung höherer Raten vorwiegend kleiner Veränderungen dem Patienten nutzen und den erhöhten Zeitaufwand rechtfertigen.

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

IV.1.3. Zoomendoskopie

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

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

IV.2. Polypektomiedurchführung

IV.2.1. Schlingenektomie versus Zangenektomie

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

Folgende endoskopische Verfahren stehen zur Verfügung:

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

Alternative Verfahren der Polypenentfernung (offene oder laparoskopische Resektion, Rendezvousverfahren, TEM, transanale Abtragung) sind im Einzelfall in Erwägung zu ziehen. Neuere Therapieverfahren wie die endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) zur Erreichung einer En-Bloc-Resektion sind derzeit in Erprobung und noch wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Abgetragene flache und sessile Polypen sollten zur Identifikation durch Aufspießen mit einer Stecknadel oder durch Farbstoff markiert werden. Die Fixierung auf einer Korkplatte hat sich ebenfalls bewährt.

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

0,4%. Eine prophylaktische Injektion von Kochsalz oder Adrenalin in Basis oder Stiel des Polypen oder die Verwendung von Endoloop reduziert früh auftretende Blutungen bei der Abtragung von größeren Polypen > 1 cm [364–367]. Die Rate verzögert auftretender Blutungen wird jedoch nicht gesenkt [368].

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

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

Empfehlung

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

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

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

Hintergrund

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

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

Die hyperplastische Polyposis ist definiert durch (WHO):

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

IV.3. Histologische Untersuchung

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Etwa 8% der bisher als hyperplastisch klassifizierten Polypen sind nach neuen Erkenntnissen sessile serratierte Adenome (SSA), die ein Progressionspotenzial zum Karzinom besitzen, vor allem bei einer Größe von mehr als 1 cm und rechtsseitiger Lokalisation. Außerdem kommen gemischte Schleimhautpolypen (mixed polyps) vor. Weiterhin sind 2% aller kolorektalen Polypen traditionelle serratierte Adenome (TSA). Alle diese Varianten weisen einen gemeinsamen molekularen Kanzerogeneseweg auf.

Empfehlung

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

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

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

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

IV.4. Vorgehen bei pT1-Karzinomen

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 3a, Konsens.

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

Qualitative Kriterien sind: Das Grading (G1 gut differenziert, G2 mäßig differenziert, G3 schlecht differenziert, G4 undifferenziert) und die Invasion in die Lymphgefäße (L-Klassifikation) des Polypen. Quantitativ kann die Submukosainvasion am Operations- bzw. Polypektomiepräparat ausgemessen werden. Hierbei hat sich bei Operationspräparaten bewährt, die Submukosaschicht in drei Drittel aufzuteilen. Am Präparat eines sessilen Polypen, das mittels endoskopischer Polypektomie gewonnen wurde, ist die Messung der Submukosainvasionsstrecke in μm sinnvoller, weil die Submukosa als Gesamtschicht nicht zur Verfügung steht bzw. keine Muskularis propria miterfasst ist. Die sogenannten frühinvasiven Formen (sm1, sm2 bzw. Submukosainvasion $\leq 1000 \mu\text{m}$) haben mit 0 – 6% ein geringes N+-Risiko [393, 394]. Bei sm3-Karzinomen hingegen beträgt das Lymphknotenmetastasierungsrisiko etwa 20% [394, 395]. Cave: Die Messung der Submukosadicke am gestielten Polypen in μm ist nicht sinnvoll bzw. irreführend, weil die Submukosadicke von der Stiellänge abhängig ist, das heißt der Stiel ist immer sm1-Niveau. Der Nachweis einer Veneninvasion (V-Klassifikation) sollte erwähnt werden, der Stellenwert für eine lokale Therapie ist jedoch nicht sicher belegt.

Ergänzende wichtige Anmerkungen

In der Regel erfolgt die endoskopische Karzinomtherapie im Rahmen der Polypektomie, ohne dass vorher die Krebsdiagnose bekannt ist. Vorsicht ist geboten, wenn bei sessilen Läsionen prätherapeutisch bereits eine Karzinomdiagnose bioptisch gesichert wurde. Häufig handelt es sich dann schon nicht mehr um eine endoskopisch therapierbare Situation. Endoskopische Warnkriterien sind: Ulzerationen, Einsenkungen, Kontaktblutungen und fehlendes Lifting-sign beim Unterspritzen der Läsion. Die Absicherung einer R0-Situation ist obligat, kontrovers wird ein Sicherheitsabstand von 1 mm zur Basis diskutiert [393]. Eine endoskopische Entfernung als En-Bloc-Resektion ist optimal. Eine Entfernung in Piecemeal-Technik

erscheint ausreichend. Hierbei erfolgt die Beurteilung der R-Situation zur Seite endoskopisch-makroskopisch, die Beurteilung zur Tiefe histologisch (basal R0). Allerdings ist dann eine zeitnahe (2–6 Monate) endoskopisch-bioptische Überprüfung der R0-Situation erforderlich. Nach den vorliegenden Daten [386, 388, 392–394, 396] beträgt die postinterventionelle Rate von Metastasen bzw. Lokalrezidiven in der low-risk-Situation 0–5%, wobei das Konzept der frühinvasiven Submukosakarzinome nur in die neueren Studien eingegangen ist. Die lokale endoskopische Therapie von frühen kolorektalen malignen Neoplasien ist in speziellen Zentren eine sichere und effektive Therapie und gilt bei Beachtung der Low-Risk-Kriterien als Standardtherapie. In dieser Situation ist eine nachfolgende radikal-chirurgische Resektion nach onkologischen Kriterien nicht erforderlich.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

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

IV.5. Polypenmanagement (Nachsorge)

Empfehlung

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

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

Begründung: Unnötige Bindung endoskopischer Ressourcen.

Hintergrund

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

Empfehlung

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

Evidenzstärke: 2b, starker Konsens.

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

Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

Bei Patienten mit Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und histologisch bestätigter vollständiger Abtragung ist eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren ausreichend.

Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

Bei histologisch nicht bestätigter vollständiger Abtragung muss auch bei makroskopisch kompletter Abtragung eine zeitnahe (2–6 Monate) Kontrolle erfolgen.

Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

Bei Nachweis von mehr als 10 Adenomen sollte das Kontrollintervall kürzer als 3 Jahre sein und unter Berücksichtigung individueller Kriterien (Familienanamnese) festgelegt werden.

Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

Nach Abtragung großer, flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik muss eine kurzfristige Kontrolle der Abtragungsstelle nach 2–6 Monaten erfolgen

Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

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

Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

Die Empfehlungen zum Post-Polypektomie-Management sollten durch das individuelle Risiko des jeweiligen Patienten (familiäre Belastung, Komorbiditäten, Zweittumor, Divertikulose [401]) und den Sauberkeitsgrad des Kolons bei der zuletzt durchgeführten Koloskopie beeinflusst werden. Grundlage für die oben genannten Empfehlungen ist die Durchführung einer hochqualitativen Basiskoloskopie (s. oben). Dennoch treten Intervall-Karzinome mit einer Rate von 0,7–0,9% innerhalb von 3 Jahren auf [321]. Diese setzen sich zusammen aus übersehenen Läsionen (miss rate), inkompletten Polypektomien sowie dem Auftreten schnell wachsender Tumore [123, 317, 319, 402]. Als Grundlage für die Festlegung von Kontrolluntersuchungen nach Polypektomie kann eine Risikostratifizierung der Patienten nach dem Low-/High-Risk-Adenom-Konzept erfolgen, welches das Risiko für metachrone fortgeschrittene Läsionen anzeigt. Die Zuordnung von Patienten zu diesen Riskogruppen erfolgt nach Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome im Rahmen der Basisuntersuchung.

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

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

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

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

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

Nach Abtragung flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik ist insbesondere bei größeren Adenomen die Rezidivrate deutlich erhöht (9–28%) [373, 404–407]. Der Einsatz von Argon-Plasma-Koagulation zur Entfernung von Restgewebe zur Sicherstellung einer kompletten Abtragung kann hilfreich sein [405, 407]. Allerdings fehlt dann die histologische Beur-

teilung. Die Sondergruppe von Patienten mit Z.n. Abtragung flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik sollte wegen der erhöhten Lokalrezidivrate bzw. wegen der erhöhten Rate an metachronen Läsionen in kürzeren Abständen eine Kontroll-Koloskopie erhalten (2–6 Monate), dann nach 3 Jahren, dann nach 5 Jahren, im Individualfall ggf. früher. Im Falle größerer (≥ 1 cm) und insbesondere rechtsseitiger sessiler serratierter Adenome (früher als hyperplastische Polypen klassifiziert) scheint ein potenziell beschleunigtes Progressionsrisiko zum Karzinom (via serratiertem Pathway) zu bestehen, sodass in diesen Fällen eine komplette Entfernung und ein kürzeres Kontroll-Intervall empfohlen wird (nach derzeitigem Wissensstand nach 3 Jahren).

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

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

IV.6. Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

V. Themenkomplex V: Präoperative Diagnostik und Chirurgie (2004)



V.1. Einleitung

V.2. Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen

V.3. Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

V.4. Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

V.4.1. Intraoperatives Staging

V.4.2. Intraoperative pathologische Diagnostik

V.4.3. Radikalchirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

V.4.4. Radikalchirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

V.5. Laparoskopische Chirurgie

V.6. Sondersituationen

V.7. Postoperative pathohistologische Untersuchung

V.8. Nachträgliche Ergänzung (Graduierung anhand der ME RC URY.- Studie)

V.1. Einleitung

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

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

V.2. Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen

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

Nach dem internationalen Dokumentationssystem [418, 419] 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 [420].

Demgegenüber gelten in den USA [421, 422] 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 [423].

V.3. Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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 vorzunehm-

men [424–426]. Ist aus technischen Gründen eine komplette Koloskopie nicht möglich, sollte ein alternatives radiologisches Verfahren eingesetzt werden. Die virtuelle Kolonografie stellt hierfür eine vielversprechende Alternative zum Kolonkontrasteinlauf dar mit hoher Sensitivität in einer Fallserie [332]. Ist eine komplette Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Prozesses nicht möglich, sollte eine Koloskopie ca. 3–6 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 Kolonografie 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 Sonografie des Abdomens wird in der Regel als orientierende Untersuchung des Abdomens (Leber, Aszites, Gallensteine) durchgeführt. Sie liefert darüber hinaus Hinweise auf organüberschreitend wachsende Kolonkarzinome. Verdächtige Befunde an der Leber müssen durch ein weiteres bildgebendes Verfahren abgeklärt werden (siehe unten). Ein Röntgen-Thorax in zwei 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 [427–429].

Empfehlung

Folgende Untersuchungen können im Einzelfall nützlich sein:

- ▶ *Spiral-Computertomografie oder MRT des Abdomens*
- ▶ *Spiral-Computertomografie des Thorax*

Empfehlungsgrad: A, starker Konsens.

Hintergrund

Ein Spiral- oder Mehrzeilen-Abdomen-CT ist routinemäßig nur bei unklarem oder pathologischem Befund in der Abdomensonografie indiziert. In Studien ergab sich bei Patienten mit Kolonkarzinomen durch einen routinemäßigen Einsatz einer präoperativen Abdomen-Computertomografie lediglich in wenigen Fällen eine Änderung des weiteren Vorgehens [430, 431]. Nützlich kann eine CT oder MRT des Abdomens bei Patienten mit klinischem oder sonografischem Verdacht auf ein organüberschreitendes Tumorwachstum sein und bei Sigmakarzinomen mit Verdacht auf Infiltration von Nachbarorganen (Harnwege, Uterus/Adnexe) sein.

Die Spiralcomputertomografie 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 (siehe auch Themenkomplex VI)

Empfehlung

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

- ▶ *Starre Rektoskopie*

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

▶ *Endosonografie*

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

Folgende Untersuchungen können im Einzelfall nützlich sein:

▶ *Becken-CT oder MRT*

Evidenzstärke: 2a, Empfehlungsgrad: B, starker Konsens

▶ *Sphinktermanometrie*

Evidenzstärke: 4, Empfehlungsgrad: B, starker Konsens

▶ *Gynäkologische Untersuchung*

Evidenzstärke: 5, Empfehlungsgrad: B, starker Konsens

▶ *Zystoskopie*

Evidenzstärke: 5, Empfehlungsgrad: B, starker Konsens.

Hintergrund

Die starre Rektoskopie ermöglicht eine genaue Bestimmung des Abstands des distalen Tumorrands 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 Endosonografie 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 [432–439]. Bei höhergradigen Stenosen oder Tumoren im proximalen Rektum ist eine Endosonografie häufig technisch nicht durchführbar.

Außer bei eindeutigen uT1/2-, uN0-Karzinomen ist zum lokalen Staging eine Computertomografie oder MRT wünschenswert [440]. 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% [441]. Vielversprechend sind erste Ergebnisse über eine Anwendung der Mehrzeilen-Spiral-CT mit der Möglichkeit von sekundären Rekonstruktionen [442]. Die Dünnschicht-MRT erlaubt mit hoher Genauigkeit die Darstellung der mesorektalen Faszie und die Beziehung des Tumors zu ihr [443–446]. In neuesten Studien war die MRT dem CT in Bezug auf eine korrekte Beurteilung einer Infiltration der mesorektalen Faszie unter Einsatz besonderer Techniken überlegen [447].

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.

V.4. Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

V.4.1. Intraoperatives Staging

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Eine intraoperative Sonografie der Leber ist bei unklarem präoperativem Staging wünschenswert, bei unauffälligem Staging nicht erforderlich.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Hintergrund

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

Die intraoperative Sonografie verbunden mit der Palpation hat die höchste Sensitivität von Lebermetastasen [448, 449] 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.

V.4.2. 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. paraaortalen) Lymphknoten.

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

Bei einem tief sitzenden Rektumkarzinom kann nach zunächst vorgenommener tiefer anteriorer Resektion gelegentlich die Schnellschnittuntersuchung des aboralen Resektionsrands 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 [450]. Dies begründet die En-Bloc-Resektion in allen Fällen von Tumoradhärenzen zu benachbarten Organen oder sonstigen Strukturen (siehe Abschnitt Therapie, multiviszzerale Resektion).

V.3. 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 [451].

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 radikal 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 dazu ist beim Rektumkarzinom die Notwendigkeit eines radikalen chirurgischen Vorgehens durch prospektiv randomisierte Studien nicht erwiesen. Zwei randomisierte Studien konnten einen Nutzen der „No-Touch-Technik“ [452] oder einer formalen Hemikolektomie [453] nicht zeigen. Dennoch empfiehlt sich die Einhaltung onkologischer Grundsätze aufgrund pathologisch-anatomischer Befunde, prospektiver Beobachtungsstudien und theoretischer Überlegungen.

Vorgehen bei Karzinomen des Zökum und des Kolon 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 [454]. 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.

Vorgehen bei Karzinomen der rechten Flexur und proximales Kolon 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.

Vorgehen bei Karzinomen 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.).

Vorgehen bei Karzinomen 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 Tumorlokalisierung 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.

Vorgehen bei Karzinomen 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 Rektumdrittel. 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.

Vorgehen bei Karzinomen 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 Rektumdrittel.

V.4.4. Radikalchirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert in der Regel neben der Resektion des Primärtumors im Gesunden die partielle oder totale Entfernung des Mesorektums und damit des regionären Lymphabflussgebiets (sog. radikale Resektion nach internationalem Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom [418, 419]). 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 Lymphabflussgebiets 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 [455]. Der Wert einer Dissektion der Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica inferior proximal des Abgangs der A. colica sinistra ist nicht gesichert (Evidenzstärke 2b) [456–458].
- ▶ 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 Struktu-

ren zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis (totale mesorektale Exzision – TME) [459, 460].

- ▶ Die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstands (siehe unten).
- ▶ In der Regel die En-Bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen (mutiviszerales Resektion) zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzelldissemination [461].
- ▶ Die Schonung der autonomen Beckennerven (Nn hypogastrici, Plexus hypogastrici inferiores et superior) [462, 463].

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 Tumorrands, gemessen in vivo. Das Mesorektum sollte horizontal ohne proximalwärtige Ausdünnung durchtrennt werden (kein Coning).

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

Hintergrund

Die Begründung dieses Vorgehens [464, 465] liegt darin, dass bei T3- und T4-Tumoren in seltenen Fällen Satellitenknoten oder Lymphknotenmetastasen in bis zu 4 cm distal des makroskopischen Tumorrands, gemessen am histologischen Schnitt nach Fixation des nicht ausgespannten Präparats, vorkommen können. Evidenzstärke 3b [459, 466–468].

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 [462, 469–478].

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

Empfehlung

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 [460, 479–482].

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

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 Colon-J-Pouch
- ▶ die transverse Coloplastik
- ▶ die Seit-zu-End-Anastomose

Am besten belegt sind die Vorteile für den Colon-J-Pouch. Im Falle einer Schenkellänge von mehr als 6 cm ist allerdings mit Evakuationsproblemen zu rechnen. Außerdem ist er bei einem sehr fettreichen Mesocolon nicht immer technisch durchführbar. Alternativen sind die Seit-zu-End-Anastomosen und die transverse Coloplastik, deren endgültiger Stellenwert allerdings aufgrund kleiner Fallzahlen bzw. widersprüchlicher Resultate noch nicht endgültig beurteilt werden kann [483–492].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b bis 3b.

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 [493–496].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2b.

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) [497–500].

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

Empfehlung

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

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

(siehe auch Abschnitt IV.4.)

V.5. Laparoskopische Chirurgie

Empfehlung

Die Ergebnisse der laparoskopischen Tumorexzision sind derzeit wegen fehlender onkologischer Langzeitergebnisse nicht abschließend zu beurteilen, sodass dieses Verfahren nur im Rahmen von qualifizierten Studien mit langfristiger Verlaufbeobachtung zur Anwendung kommen sollte [501–505].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2a, mehrheitliche Zustimmung.

Auch bezüglich der Vorteile der Lebensqualität nach laparoskopischen Resektionen sind keine überzeugenden Vorteile erkennbar [506].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1b, mehrheitliche Zustimmung.

Hintergrund

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 [507].

V.6. 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 [450]. Daher sollte eine En-Bloc-Resektion der betroffenen 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: 3b.

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 geeigneten Fällen kann bei einem Ileus die Einlage eines endoluminalen Stents diskutiert werden [508]. Ein Ileus in Verbindung mit einem Rektumkarzinom geht in der Regel mit weit fortgeschrittenen Karzinomen einher, sodass fast immer eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie anzustreben ist (siehe VI.2.2.). 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

Die Regeloperation bei FAP-Patienten ist die restaurative Prokto-kolektomie mit Dünndarm-Pouch und Lymphknoten dissektion 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.2.2.) [223].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3b, 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.2.3.).

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: 3b, starker Konsens.

V.7. Postoperative pathohistologische Diagnostik

Folgende Angaben durch den Pathologen sind erforderlich [281, 509–521]:

- ▶ **Tumortyp nach WHO-Klassifikation**
Evidenzstärke 1c, Empfehlungsgrad: A
- ▶ **Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation)**
Evidenzstärke 1c, Empfehlungsgrad: A
- ▶ **Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation)**
Evidenzstärke 1c, Empfehlungsgrad: A
- ▶ **Anzahl der untersuchten Lymphknoten**
Evidenzstärke 2a, Empfehlungsgrad: A
- ▶ **Mindestanzahl der zu untersuchenden Lymphknoten**
Evidenzstärke 2a, Empfehlungsgrad: A
- ▶ **Grading**
Evidenzstärke 2a, Empfehlungsgrad: A
- ▶ **Abstand von den Resektionsrändern (beim Rektumkarzinom auch zirkumferenziell)**
Evidenzstärke 2a, Empfehlungsgrad: A
- ▶ **R-Klassifikation**
Evidenzstärke 1c, Empfehlungsgrad: A

Hintergrund

Zunehmend wird vor allen Dingen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie das Ausmaß der eingetretenen pathohistologisch fassbaren Remission in Anlehnung an Dworak klassifiziert [522]. Die Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität erfolgt fakultativ bei V.a. Vorliegen eines HNPCC.

Empfehlungsgrad: A

Hintergrund

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-Kontrollstudien vor. Hieraus resultieren verschiedene Anzahlennungen (n = 12 bis n = 17) [512, 523–525].

Beim Rektumkarzinom ist der minimale Abstand vom zirkumferenziellen 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 [526].

V.8. 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 [477], welche sich an die in der sogenannten ME RC URY.-Studie (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Projekt [2002 Study Protocol]) verwendete Graduierung anlehnt [517]. Eine Validierung dieser Graduierung ist noch nicht erfolgt, ihre Anwendung als onkologische Qualitätssicherungsmaßnahme ist aber sinnvoll.

Graduierung anhand der ME RC URY.-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 Levator-muskulatur).
- ▶ Grad 3: Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria.

VI. Themenkomplex VI: Adjuvante und neoadjuvante Therapie (2008)



VI.1. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

- VI.1.1. Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen
- VI.1.2. Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie
- VI.1.3. UICC-Stadium III
- VI.1.4. UICC-Stadium II
- VI.1.5. UICC-Stadium II mit Risikofaktoren
- VI.1.6. Chemotherapieprotokolle

VI.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

- VI.2.1. Obligate prätherapeutische Diagnostik
- VI.2.2. Perioperative Therapie
 - VI.2.2.1. Stadium I
 - VI.2.2.2. Stadium II/III
 - VI.2.2.3. Stadium IV
- VI.2.3. Adjuvante Therapie
 - VI.2.3.1. Adjuvante Therapie bei primärer Operation (ohne neoadjuvante Therapie)
 - VI.2.3.2. Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Radiotherapie oder Radiochemotherapie

VI.1. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

VI.1.1. Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen

Voraussetzung für eine adjuvante Therapie ist die R0-Resektion des Primärtumors. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die pathohistologische Stadienbestimmung, insbesondere die Bestimmung des pN-Status. Zur Festlegung von pN0 sollen 12 oder mehr 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 Dosisredukti-

onsschemata, die bei auftretender Toxizität eingehalten werden müssen.

Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen

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

VI.1.2. Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

Hintergrund

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

VI.1.3. UICC-Stadium III

Empfehlung

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

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

Hintergrund

In zahlreichen randomisierten Studien konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden [533, 534]. Metaanalysen und gepoolte Analysen (zuletzt Gill et al.) bei 3303 Patienten mit einem Stadium-II- und

-III-Kolonkarzinom konnten eindeutig zeigen, dass für Patienten mit einer Lymphknoten-positiven Erkrankung (Stadium III) die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit einer signifikanten Prognoseverbesserung im Vergleich zur alleinigen Operationen assoziiert ist [529, 535–537].

VI.1.4. UICC-Stadium II

Empfehlung

Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

Hintergrund

Der absolute Nutzen einer adjuvanten Therapie im UICC-Stadium II ohne Risikofaktoren liegt absolut zwischen 2–5%. In Studien und gepoolten Analysen von Studien bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium II fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine postoperative adjuvante Chemotherapie [538–541]. Die gepoolte Analyse von 7 randomisierten Studien, die eine adjuvante Chemotherapie mit einer alleinigen Operation verglichen, zeigte in der univariaten Analyse nur eine signifikante Verbesserung für das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben (DFS) (72 versus 76% $p=0,049$), aber nicht für das 5-Jahres-Gesamtüberleben (80 versus 81% $p=0,1127$) im Stadium II, wobei sich die Einzelstudien deutlich in den Therapiemodi unterschieden und kleine Patientenzahlen einschlossen [536]. Die britische QUASAR-Studie ist die für diese Fragestellung größte publizierte Einzelstudie [542]. Hier war in einem Beobachtungszeitraum von (im Median) 5,5 Jahren das relative Risiko für einen Tod jedweder Ursache in der Therapiegruppe signifikant geringer als in der Beobachtungsgruppe (HR 0,82; 95% CI: 0,70–0,95, $p=0,008$), entsprechend einem absoluten Überlebensvorteil von ca. 3,0% (95% CI: 1,0–6,0). Allerdings hat auch diese Studie methodische Schwächen hinsichtlich ihres heterogenen Studienkollektivs (71% Kolonkarzinome, 91% Dukes'-B-Stadien) und der heterogenen 5-FU-haltigen Therapieprotokolle (mit oder ohne Levamisol, Folinsäuredosierung unterschiedlich). Das relative Risiko für die isolierte Subgruppe Kolonkarzinom im Stadium II war nicht signifikant verringert, allerdings war der Effekt in allen Subgruppen konsistent gleich groß, sodass ein Überlebensvorteil in allen Prognosegruppen angenommen werden kann. Hinsichtlich der Bedeutung dieser Studie für die so definierte „Hochrisikosituation“ (s.u.) kann keine Empfehlung abgeleitet werden, da lediglich für ca. 20% der Patienten Daten für die T-Kategorie und/oder eine vaskuläre Invasion vorliegen und von diesen 20% die wenigsten Patienten tatsächlich eine T4- oder V1-Situation aufwiesen. Für den Einsatz von Oxaliplatin im Stadium II liegen keine überzeugenden Daten vor: Auf dem ASCO 2007 [543]* wurde in einer Untergruppenanalyse über den Effekt einer adjuvanten postoperativen Chemotherapie (FOLFOX4 versus LV5FU2) im Stadium II berichtet. Für das Stadium II konnte weder eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,84; 95% CI: 0,62–1,14; $p=0,258$) noch ein Überlebensvorteil (HR 1,0; 95% CI: 0,71–1,42) für die zusätzlich mit Oxaliplatin behandelten Patienten mit einem Stadium-II-Tumor belegt werden. Aus den bisher vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien lässt sich somit ein obligater Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II nicht ableiten [544–546]. Aufgrund der positiven Ergebnisse der bislang größten Untersuchung, der QUASAR Studie, kann jedoch – bei allen methodi-

schen Mängeln – der Nutzen einer adjuvanten Therapie im Stadium II ohne Risikofaktoren nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Deshalb sollte eine Therapie in diesem Stadium zumindest in Betracht gezogen werden [542], in jedem Fall sollten die Vorteile und Risiken einer solchen Therapie mit dem Patienten besprochen werden.

VI.1.5. UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

Hintergrund

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

In Studien gingen gewisse Risikosituationen wie ein T4-Tumor, eine Tumorperforation und/oder Operation unter Notfallbedingungen sowie eine zu geringe Anzahl untersuchter Lymphknoten mit einer schlechteren Prognose einher [547, 548]. Eine neuere retrospektive Untersuchung an 1306 Patienten mit einem Stadium-II-Tumor zeigte in einer multivariaten Analyse, dass die Kategorie T4 mit einem schlechten krankheitsfreien Überleben assoziiert war (HR 1,75) [549]. In der Studie von Mortel (n=318) besitzt die T4-Kategorie im Stadium II keine zusätzliche prognostische Bedeutung [544], wohl aber in der Studie von Burdy (n=108) [550], in der Erlanger Analyse (n=305) [547] und in der veröffentlichten Metaanalyse von Gill [536]. Nach einer Notfalloperation resultierte mit 29,8 vs. 52,4% eine signifikant niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate ($p < 0,001$). Dieser Unterschied zeigte sich sowohl im Stadium I/II als auch im Stadium III [551]. Das karzinomspezifische Überleben nach 5 Jahren reduzierte sich von 74,6 auf 60,9% bei Nachweis einer Anämie, auf 51,6% bei Nachweis einer Stenose und auf 46,5% bei Perforation ($p < 0,001$) [552]. Auch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten galt in mehreren Studien als ein unabhängiger prognostischer Faktor [519, 553]. So betrug bei 222 Patienten mit einem KRK im Stadium II die 5-Jahres-Überlebensrate 49% für Patienten, bei denen 6 oder weniger als 6 Lymphknoten untersucht worden waren, verglichen mit 68% für Patienten mit 7 oder mehr untersuchten Lymphknoten [553]. Le Voyer (INT-0089, n=3.411) untersuchte Patienten im Stadium Dukes B2 oder Dukes C mit adjuvanter Therapie mit 5-FU, Folinsäure (FS) und/oder Levamisol. Sowohl bei N0, N1 als auch N2 hatte die Anzahl der entfernten Lymphknoten eine prognostische Bedeutung. Patienten mit N0-Tumoren hatten das beste Gesamtüberleben, wenn mehr als 20 Lymphknoten analysiert wurden [519]. In einer Untersuchung von 3592 Fällen mit kolorektalem Karzinom konnte eine englische Arbeitsgruppe [554] jeweils einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einer größeren Zahl identifizierter Lymphknoten errechnen (0–4 Lymphknoten, 5–10 Lymphknoten, > 10 Lymphknoten).

Dieser Effekt zeigt sich auch in jedem Tumorstadium. In der multivariaten Analyse erwies sich die Zahl untersuchter Lymphknoten als unabhängiger prognostischer Faktor. Eine Analyse der SEER-Datenbank [555] korreliert die Zahl der untersuchten bzw. entfernten Lymphknoten mit dem Langzeitüberleben. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine Reduktion der Krebsmortalität um 20,6%, wenn mehr als 15 Lymphknoten untersucht wurden, verglichen mit Patienten, bei denen nur 1–7 Lymphknoten untersucht wurden. Dieses Ergebnis war unabhängig vom Tumorstadium und sonstigen Patienten- oder Tumorcharakteristika. Auch wenn die Studienlage hinsichtlich der genauen Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten nicht einheitlich ist, sollten nach Meinung von Experten 12 Lymphknoten als Mindestmaß gefordert werden, auch wenn diese Zahl nicht immer flächendeckend erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sei auf die anstehende Überarbeitung des TK „Chirurgie“ verwiesen.

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

Empfehlung

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

Hintergrund

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

Der 18q-Allelverlust besitzt in mehreren Studien auch im Stadium II unabhängige prognostische Bedeutung [558–562]. Eine Studie bei Patienten mit einem kolorektalem Karzinom im Stadium II (n=70) kommt jedoch zu dem Schluss, dass der 18q-Verlust keine prognostische Bedeutung besitzt [563]. Ferner ist unklar, ob Tumoren mit 18q-Verlust möglicherweise schlechter auf Chemotherapie ansprechen.

* Studie bislang nur in Abstraktform publiziert.

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

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

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

VI.1.6. Chemotherapieprotokolle

Chemotherapieprotokolle im Stadium III

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

- ▶ FOLFOX (LV5FU2 + Oxaliplatin):
z.B. FOLFOX4: Folinsäure (FS) (200 mg/m² als 2-h-Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22-h-Infusion; Tag 1 und 2) in Kombination mit Oxaliplatin (85 mg/m² als 2-h-Infusion; Tag 1), Wiederholung Tag 15. 1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen.

Hintergrund

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

Die MOSAIC-Studie (2246 Patienten) verglich eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus 5-FU/FS (LV5FU2) mit dem FOLFOX4-Schema (LV5FU2 + Oxaliplatin 85 mg/m²) alle 2 Wochen über 12 Zyklen. In dem Gesamtkollektiv führte die FOLFOX4-Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber der LV5FU2-Chemo-

therapie (73,3 versus 67,4%, p=0,003) [543*, 569]. Betrachtet man nur das Stadium III, ergibt sich für die FOLFOX4-Chemotherapie ein Unterschied im krankheitsfreien Überleben um 7,5 Prozentpunkte (HR 0,78; 95% CI: 0,65–0,93; p=0,005). Auch das Gesamtüberleben wird im Stadium III durch die FOLFOX4-Chemotherapie signifikant um 4,4 Prozentpunkte verbessert (p=0,029). 4 Jahre nach der Therapie lag die Rate der peripher-sensorischen Neuropathie bei 12% (Grad I), 2,8% (Grad II) und 0,7% (Grad III) [543*, 569].

In die NSABP-Studie C-07 wurden 2407 Patienten im Stadium II (28,6%) oder im Stadium III eingeschlossen und erhielten entweder das Roswell-Park-Schema mit wöchentlicher 5-FU/FS-Bolusgabe (3 Zyklen à jeweils 8 Wochen) oder das gleiche 5-FU/FS-Schema mit Oxaliplatin 85 mg/m² in Woche 1, 3 und 5 im 8-wöchentlichen Rhythmus (FLOX-Schema). In der FLOX-Gruppe wurden 20% weniger Rezidive beobachtet (p<0,04). Das krankheitsfreie Überleben nach 4 Jahren betrug 73,2% für die FLOX-Gruppe und 67,0% für die 5-FU/FS-Behandelten [570]. Bei der Auswahl ist das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der einzelnen Protokolle zu berücksichtigen. Aufgrund der höheren kumulativen Oxaliplatinosis in der MOSAIC-Studie liegt die Rate der beobachteten Grad-3/4-Neuropathien in der NSABP-Studie geringfügig niedriger (12,4 vs. 8,4%). In dem Bolus FLOX-Protokoll wurden jedoch häufiger als in dem infusionalen FOLFOX4-Protokoll Grad-3- und -4-Diarrhöen beobachtet (38 vs. 10,8%). 5 Patienten (0,4%) in der NSABP-Studie starben innerhalb der ersten 60 Tage nach Beginn der Chemotherapie aufgrund einer chemotherapieinduzierten Enteropathie [570]. Die Toxizität des FLOX-Protokolls ist im Vergleich mit dem FOLFOX4-Protokoll bei vergleichbarer Wirksamkeit nicht tolerabel. Daher sollte das FLOX-Protokoll in der adjuvanten Situation keine Anwendung finden. International wird derzeit dem modifizierten FOLFOX6-Schema, das nach einem 5-FU-Bolus an Tag 1 eine 46-stündige Dauerinfusion von 5-FU vorsieht, der Vorzug gegeben; dieses Schema ist der Kontrollarm internationaler Studien. Dies erspart dem Patienten den 5-FU-Bolus und den Pumpenwechsel an Tag 2 der Therapie (Dosierung: Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. Folinsäure 400 mg/m² + 5-FU 400 mg/m² Bolus, danach 2400 mg/m² kontinuierlich i.v. über 46h alle 2 Wochen). Zur Kombination von Capecitabin und Oxaliplatin im Vergleich zu verschiedenen Bolusregimen von 5-FU/FS liegen derzeit nur Toxizitätsdaten vor [571], Effektivitätsergebnisse werden für das Jahr 2008 erwartet.

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

Monotherapie mit Fluoropyrimidinen

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

- ▶ Orale 5-FU Prodrug
z.B. Capecitabin 2 × 1250 mg/m² Körperoberfläche p.o. Tag 1–14, alle 3 Wochen für 8 Zyklen

Hintergrund

1987 Patienten mit einem Stadium-III-Kolonkarzinom wurden entweder in das Mayo-Clinic-Schema (983 Patienten) rando-

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

Auch wenn in einer randomisierten Studie UFT + Folsäure versus 5-FU/FS [576] kein Unterschied im Gesamtüberleben und im krankheitsfreien Überleben bestand und in einer japanischen Metaanalyse von drei Studien sogar ein signifikanter Vorteil für Gesamtüberleben und DFS erreicht werden konnte [577], wird UFT aktuell nicht empfohlen, da es keine Zulassung zur adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms in Deutschland besitzt.

- ▶ **Infusionales 5-FU/Folsäure**
 - ▶ **LV5FU2**

z.B. Folsäure (FS) (200 mg/m² als 2-h-Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22-h-Infusion; Tag 1 und 2)

1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen
 - ▶ **5-FU/Folsäure-Schema**

z.B. Folsäure (FS) (500 mg/m² als 1 – 2-h-Infusion) plus 5-FU (2600 mg/m² als 24-h-Infusion) 1 × pro Woche über 6 Wochen (Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36). Erneuter Beginn der Therapie in Woche 8 (Tag 50). Insgesamt 3 Zyklen
 - ▶ **venöse 5-FU Dauerinfusion (PVI)**

z.B. 5-FU als Dauerinfusion über insgesamt 12 Wochen (300 mg/m²/Tag)

Hintergrund

Im Vergleich zu den Bolusschemata zeigen mehrere Therapiestudien mit unterschiedlicher infusionaler Applikationsform keinen Unterschied zu der Bolusgabe von 5-FU/FS bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Das deutlich bessere Toxizitätsprofil spricht jedoch eindeutig für die infusionale Applikation [578*, 579*, 580, 581]. Ein Vergleich von 12 Wochen Therapie mit der „protracted venous infusion“ (PVI) von 5-FU (300 mg/m² pro Tag) gegen ein 6-monatiges MAYO-Schema zeigte keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben (RFS) und im Gesamtüberleben bei geringerer Toxizität von PVI 5-FU [582]. Der Beginn der adjuvanten Chemotherapie innerhalb eines Zeitraums von 8 Wochen nach Operation zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil [583]. Die optimale Dauer der Chemotherapie beträgt 6 Monate [580, 584, 585].

Stadium II Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

Hintergrund

Siehe VI.1.4. UICC-Stadium II.

VI.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

VI.2.1. Obligate prätherapeutische Diagnostik

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

Hintergrund

Mit der digital rektalen Untersuchung lassen sich Tumoren im unteren Rektumbereich tasten. Dabei soll die Größe des Tumors, seine exakte Lage, Verschieblichkeit und Ausbreitung bestimmt werden. Hierauf beruht das klinische Staging (KS) nach Mason (KS I: gut beweglich, KS II: beweglich, KS III: wenig beweglich, KS IV: fixiert). Die Rektoskopie gestattet die Beurteilung der distalen 15 – 20 cm des Rektosigmoids. Sie dient nicht nur der genauen Höhenlokalisation (gemessen mit einem starren Rektoskop von der Anokutanlinie) und makroskopischen Beurteilung des Tumors, sondern ermöglicht auch die Biopsie und histologische Sicherung. Die Eindringtiefe von Tumoren in die Darmwandschichten (insbesondere Differenzierung von T1 versus T2-Tumoren), der Befall unmittelbar perirektal liegender Lymphknoten und die Einbeziehung des Sphinkterapparats können mithilfe der Endosonografie beurteilt werden [586]. Diese Untersuchungstechnik kommt daher insbesondere zur Planung eingeschränkter Operationstechniken (lokale Exzision bei Low-Risk-T1-Tumoren), moderner kontinenzhaltender Operationen bei fehlendem Sphinkterbefall sowie zur Indikationsstellung der neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie zum Einsatz (Indikation bei uT3/4 oder uN+). Hochauflösende MRT-Untersuchungen oder Multislice-CT des Beckens sind insbesondere bei Verdacht auf Infiltration von Nachbarstrukturen indiziert, eventuell ergänzt durch eine gynäkologische Untersuchung bei fraglichem Befall der Vagina, des Uterus und der Adnexe oder eine Zystoskopie bei Verdacht auf Harnblasenbefall. Die hochauflösende Dünnschicht-MRT (mit Body-Array-Spule) erlaubt mit hoher Genauigkeit die Darstellung der mesorektalen Faszie und den Abstand des Tumors vom Rand des Mesorektums [587]. Patienten, bei denen Tumorgewebe bis 1 mm oder weniger vom zirkumferenziellen Resektionsrand (CRM) entfernt ist oder letzteren befallen oder durchbrochen hat, haben auch nach optimierter Chirurgie mit totaler Mesorektumfernung ein wesentlich höheres Rezidivrisiko. Nach prospektiven Beobachtungsdaten der MERCURY Study Group ist die hochauflösende Dünnschicht-MRT in der Lage, die Infiltration des Tumors ins perirektale Fettgewebe sowie einen freien mesorektalen Resektionsrand (definiert als CRM > 1 mm) mit hoher Genauigkeit vorherzusagen [588]. Einzelne Studiengruppen und Zentren schränken die Indikation zu einer präoperativen Radiotherapie oder Radiochemotherapie auf Patienten mit Tumoren ein, die auf Grundlage der MRT mehr als 5 mm ins perirektale Fettgewebe oder bis 1 mm an den zirkumferenziellen Resektionsrand heranreichen [589, 590]. Dieses selektive Vorgehen muss in weiteren (randomisierten) Studien geprüft werden. Die MRT-Untersuchung ist für die weitere Therapieentscheidung zielführend, wenn zwischen einer präoperativen Kurzzeitbestrahlung und einer Radiochemotherapie bei Tumoren mit Ausbreitung bis nahe des zirkumferenziellen Resekti-

onsrands gewählt werden soll (siehe VI.2.2.2). Die Koloskopie dient dem Ausschluss von synchronen Zweitumoren im Darm. Die Computertomografie des Abdomens sowie die Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen sind obligate prätherapeutische Untersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen. Verdächtige Lungenbefunde sollten durch weitere bildgebende Verfahren abgeklärt werden. Bezüglich der Laborbefunde gilt die Bestimmung des Tumormarkers CEA, der LDH, der alkalischen Phosphatase und der absoluten Leukozytenzahl als obligat.

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

VI.2.2.1. Stadium I

Empfehlung

Im Stadium I ist eine perioperative Therapie nicht indiziert.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Hintergrund

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

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

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

VI.2.2.2. Stadium II/III

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Metaanalysen zeigen eine verbesserte Wirksamkeit der präoperativen im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung [597, 598]. Eine frühe randomisierte Studie zur prä- versus postoperativen alleinigen Radiotherapie hatte eine signifikant reduzierte Lokalrezidivrate im präoperativen Arm gezeigt [599]. Die deutsche Studie zur adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III (CAO/ARO/AIO-94) wies ebenfalls eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate im neoadjuvanten Arm auf [600]. Die Rate postoperativer Komplikationen war nach präoperativer RCT im Vergleich zur sofortigen Operation nicht erhöht, die akute und chronische Toxizität im präoperativen RCT-Arm insgesamt signifikant niedriger. Bei tief sitzenden Tumoren, die der Chirurg vor Randomisation als exstirpationspflichtig eingeschätzt hatte, konnte die Rate sphinktererhaltender Operationsverfahren durch die Vorbehandlung im Vergleich zur sofortigen Operation verdoppelt werden. Als Problem jeder neoadjuvanten Therapie muss das potenzielle „Overstaging“ und die daraus resultierende „Überbehandlung“ von Patienten gewertet werden, bei denen fälschlicherweise ein wanddurchsetzender (T3) oder lymphknotenpositiver Tumor (N+) diagnostiziert wurde. Da insbesondere die Sensitivität und Spezifität der Beurteilung des Lymphknotenbefalls limitiert ist, wird bei T1/2-Tumoren mit bildgebend fraglichen N+ als Option auch die primäre Operation als sinnvoll erachtet. Als weitere Selektionskriterien für eine primäre Operation werden von einigen Zentren und Studiengruppen – auch im Hinblick auf die mit der Radiotherapie assoziierten chronischen Nebenwirkungen [601, 602] – T3-Tumoren mit Infiltration ins mesorektale Fettgewebe unter 5 mm sowie Tumoren mit einem Abstand zur mesorektalen Resektionslinie von mehr als 1 mm (MRT-Diagnostik obligat) genannt [589, 590]. Diese Selektionskriterien müssen in Studien weiter geprüft werden.

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

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

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

- ▶ Bei der Analyse der holländischen TME-Studie handelt es sich um eine explorative Subgruppenanalyse. Daher wurde von den Autoren konsequenterweise nicht gefolgert, dass Patienten

ten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel keiner Radiotherapie bedürfen.

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

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Der Stellenwert der Kombination der konventionell fraktionierten präoperativen RT mit einer simultanen 5-FU/Folsäure-

re-Chemotherapie wurde in der EORTC-22921- sowie der FFCD-9203-Studie untersucht (in der EORTC-Studie zusätzlich die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie [607, 608]). Wesentliches Ergebnis beider Studien ist die signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie. In der deutschen CAO/ARO/AIO-94-Studie wurde 5-FU in der 1. und 5. Bestrahlungswoche in einer Dosierung von 1000 mg/m²/Tag als 120-stündige Dauerinfusion appliziert. In der EORTC-22921- und FFCD-9203-Studie erhielten die Patienten in der 1. und 5. Bestrahlungswoche 5-FU in einer Dosierung von 350 mg/m²/Tag und Folsäure in einer Dosierung von 20 mg/m²/Tag über jeweils 5 Tage.

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

VI.2.2.3. Stadium IV

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

VI.2.3. Adjuvante Therapie

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

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Durch Hinzunahme der Chemotherapie zu einer postoperativen Bestrahlung konnten sowohl die Lokalrezidivrate gesenkt als auch das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen (konventionellen) Operation verbessert werden [610, 611]. Daten zum Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie nach pathologisch bestätigter adäquater Mesorektumexzision und einem Abstand des Tumors zum zirkumferenziellen Resektionsrand von mehr als 1 mm liegen bislang nicht vor. Die Lokalrezidivraten werden hier auch ohne zusätzliche adjuvante Therapie mit

global unter 10% angegeben, können aber für Subgruppen, z. B. Tumoren im unteren Rektumdrübel, auch höher liegen. Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium II und III sollten in randomisierte Studien eingebracht werden. Dabei wäre zu klären, ob es nach qualitätsgesicherter Chirurgie Subgruppen von Patienten gibt (z. B. pT3N0-Tumoren mit geringer Infiltration ins perirektale Fettgewebe oder pT1/2-N+-Tumoren), die ein dem UICC-Stadium I vergleichbares Rezidivrisiko haben und daher von einer adjuvanten Radio- und Chemotherapie nicht profitieren [612, 613]. Zur Frage der Therapie von Tumoren im oberen Rektumdrübel siehe VI. 2.2.2.

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

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

Empfehlung

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

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

Empfehlung

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

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

Empfehlung

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

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

Hintergrund zu den letzten 3 Empfehlungen

Nach dem „NCI-Schema“ beginnt die adjuvante Therapie 4–8 Wochen nach Operation mit der Applikation von 2 Chemotherapiekursen 5-FU in einer Dosierung von 500 mg/m² KO/Tag als Bolusapplikation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1 bis 5 und 36 bis 40). Die Radiotherapie beginnt am Tag 63. Das pelvine Lymphabflussgebiet erhält bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy und 5-mal wöchentlicher Bestrahlung eine Gesamtdosis von 45 Gy, anschließend erfolgt eine kleinvolumige Dosisaufsättigung im Gebiet des größten Lokalrezidivrisikos bis 50,4 Gy. In der ersten und fünften Bestrahlungswoche erhalten die Patienten eine simultane 5-FU-Chemotherapie in gleicher Dosierung und Applikationsform wie bei den initialen zwei Kursen,

jedoch nur über drei Tage. Nach Beendigung der Radiotherapie folgen zwei weitere Kurse Chemotherapie (Tag 134–138 und 169–173), allerdings mit einer reduzierten Dosis von 450 mg 5-FU/m² KO/Tag über 5 Tage [421].

Nach den von O'Connell et al. veröffentlichten Studienergebnissen kann während der gesamten Bestrahlung statt der 5-FU-Bolusgabe auch eine niedrig dosierte 5-FU-Dauerinfusion in einer Dosierung von 225 mg/m² KO/Tag verabreicht werden [615]. Die Intergroup-0144-Studie konnte allerdings die Überlegenheit von 5-FU-Dauerinfusionsprogrammen im Vergleich zu biochemisch (Folinsäure/Levamisol) modulierten 5-FU-Bolusgaben nicht bestätigen [616]. Die Modulation von 5-FU-Bolusgaben mit Leukovorin und/oder Levamisol erwies sich in einer vierarmigen amerikanischen Intergroup-Studie (0114) der alleinigen 5-FU-Bolusgabe als nicht überlegen [617].

Eine weitere mögliche Modifikation des NCI-Schemas betrifft den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Radiotherapie. Tumor- und strahlenbiologische Gründe sprechen für ein enges zeitliches Intervall zur Operation. Erste Analysen einer koreanischen Studie lieferten Hinweise, dass durch den frühzeitigen Beginn der Radiotherapie zeitgleich mit den ersten beiden postoperativen Chemotherapiekursen ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben erreicht werden kann [618]. Dies hat sich jedoch bei längerer Nachbeobachtungszeit dieser Studie nicht bestätigt [619]*. Der postoperative Arm der deutschen Studie CAO/ARO/AIO-94 kann als Alternative zum NCI-Schema empfohlen werden (RCT-Beginn 4 Wochen nach Operation, 1000 mg/m²/Tag 5-FU als 120-h-Dauerinfusion in der 1. und 5. Bestrahlungswoche, 4 Kurse adjuvante Chemotherapie 5-FU-Bolus in einer Dosierung von 500 mg/m²/Tag über 5 Tage, 3 Wochen Pause).

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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

VI.2.3.2. Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Radiotherapie oder Radiochemotherapie

Empfehlung

Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom postoperativen Tumorstadium (also

auch bei kompletter Remission oder UICC-Stadium I und II) indiziert.

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

Hintergrund

Grundlage dieser Empfehlung ist, dass die adjuvante Chemotherapie obligater Bestandteil der CAO/ARO/AIO-94-Studie sowie der FFCD-9203-Studie nach erfolgter präoperativer Radiochemotherapie war. Die EORTC (22921) randomisierte in einer vierarmigen Studie und einem „two-by-two factorial design“ zwischen einer postoperativen Chemotherapie und keiner postoperativen Chemotherapie nach präoperativer Radiotherapie oder Radiochemotherapie. Die postoperative Chemotherapie führte dabei zwar nicht zu einer statistisch signifikanten Überlebensverbesserung. Der Überlebensbenefit betrug jedoch 6% absolut für das progressionsfreie und 4% für das Gesamtüberleben und wurde mit einer vergleichsweise wenig toxischen Therapie erzielt [607]. Subgruppenanalysen zeigen, dass die adjuvante Chemotherapie insbesondere für diejenige Patientengruppe einen signifikanten Überlebensvorteil ergab, die nach präoperativer Therapie eine histopathologische ypT0/1/2-Kategorie aufwies [622]. In den Studien zur präoperativen Kurzzeit-Radiotherapie mit 5 × 5 Gy wurde generell keine adjuvante Chemotherapie appliziert. Eine aktuelle holländische Phase-III-Studie randomisiert derzeit nach 5 × 5 Gy und Operation zwischen einer adjuvanten Chemotherapie mit Capecitabin und Beobachtung.

Empfehlung

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

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

Hintergrund

In der CAO/ARO/AIO-94-Studie wurden 4 Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit 5-FU in einer Dosierung von 500 mg/m² als i.v. Bolus über 5 Tage alle 4 Wochen verabreicht. In der EORTC-22921- und FFCD-9203-Studie erhielten die Patienten 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU in einer Dosierung von 350 mg/m²/Tag und Folinsäure in einer Dosierung von 20 mg/m²/Tag über jeweils 5 Tage alle 4 Wochen.

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



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

VII.1.1. Primär resektable Lungenmetastasen

VII.1.2. Primär resektable Lebermetastasen

VII.1.2.1. Präoperative Bildgebung

VII.1.2.2. Perioperative Therapie primär resektabler Lebermetastasen

VII.1.2.2.1. Neoadjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen

VII.1.2.2.2. Adjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen

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

VII.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete systemische Therapie

VII.2.1. Patienten mit potenziell resektablen Metastasen

VII.2.1.1. Vorgehen bei isolierten primär irresektablen Lungenmetastasen

VII.2.1.2. Vorgehen bei isolierten primär irresektablen Lebermetastasen

VII.2.1.2.1. Systemische neoadjuvante Therapie

VII.2.1.2.2. Chemotherapiefolgen auf das gesunde Lebergewebe und Metastasenlokalisation

VII.2.1.2.3. Lokoregionäre Therapieverfahren

VII.2.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete palliative Therapie

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

VII.4. Therapieprotokolle

VII.4.1. Chemotherapieprotokolle in der Erstlinientherapie

VII.4.1.1. Monotherapie (5-FU)

VII.4.1.2. Kombinationstherapie

VII.4.2. Therapiedauer/Therapiepause in der Erstlinientherapie – Reinduktion

VII.4.3. Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie

VII.4.3.1. Kombinationstherapie in der Zweit- und Drittlinientherapie

VII.4.3.2. Monotherapie mit biologischen Substanzen in der Drittlinientherapie

VII.5. Vorgehen bei Lokalrezidiv oder ossärer und/oder zerebraler Fernmetastasierung

VII.5.1. Lokalrezidiv

VII.5.2. Nicht hepatische oder nicht pulmonale Fernmetastasen
Der folgende Teil der S3-Leitlinie enthält aktualisierte Empfehlungen zur Tumorthherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom, die vor allem die neuen Erkenntnisse aus Studien der letzten 4 Jahre widerspiegeln. Auf die primär resektablen Metastasen wird ebenso eingegangen wie auf die besondere Situation einer sekundären Resektabilität in einem primär palliativen Therapiekonzept. Der Verfügbarkeit neuer biologischer Substanzen wird in einer kommentierten Auflistung möglicher Kombinationen in Abhängigkeit von Therapieziel und individueller Patientensituation Rechnung getragen. Die Einteilung der Patienten in Subgruppen soll die Entscheidungsfindung erleichtern.

Definition von Subgruppen nach klinischen Situationen/ Therapiezielen

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

2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete systemische Therapie

1. Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, potenziell resektabel nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie und klinisch operable Patienten

2. Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress

3. Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie

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

Starker Konsens.

Hintergrund

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

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

VII.1.1. Primär resektable Lungenmetastasen

Empfehlung

Resektable Lungenmetastasen sollen reseziert werden.

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

Hintergrund

Die Indikation zur primären Resektion von Lungenmetastasen hängt von deren Anzahl und Lokalisation, dem Grad etwaiger vorhandener pulmonaler Vorschädigungen und dem zu erwartendem Residualvolumen nach Resektion ab. Voraussetzung ist, dass eine R0-Resektion grundsätzlich möglich erscheint. Die Resektionen sollen parenchymchonend sein, wobei eine ausreichende Radikalität gewährleistet sein sollte. Die Patienten sollten in spezialisierten Zentren mit entsprechend erfahrenen Operateuren vorgestellt werden [623]. In einem aktuell publizierten systematischen Review von Pfannschmidt et al. konnten in einer Mehrzahl der untersuchten Studien übereinstimmend nur die präoperativen CEA-Werte als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden, die Angaben zur prognostischen Relevanz der präoperativen Anzahl der Metastasen sind inkonsistent, zeigen aber einen Trend zu einem Überlebensvorteil bei singulärer Metastasierung (► **Tab. VII.1.**). Weitere mögliche Einflussfaktoren wie das krankheitsfreie Intervall oder das initiale Tumorstadium haben sich hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft nicht bestätigt [624–627].

VII.1.2. Primär resektable Lebermetastasen

Definition: Resektable Lebermetastasen liegen vor, wenn

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

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

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

Tab. VII.2 Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen [629–632].

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

² Adjuvante Therapie bei 35 % der Fälle.

³ Adjuvante Therapie bei 128 Patienten.

⁴ 43 Patienten mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen vor Metastasenresektion, 26 Patienten adjuvant behandelt.

⁵ Adjuvante Therapie bei 54,5 % der Fälle ohne signifikanten Unterschied im Überleben (ÜL).

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Das 5-Jahres-Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen liegt zwischen 25 und 40% [629–632] (● Tab. VII.2.).

Empfehlung

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

Starker Konsens.

Hintergrund

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

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

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

Prognostisch ungünstige Kriterien [633]:

- ▶ nodal positiver Primärtumor
- ▶ Krankheitsfreies Intervall < 12 Monate
- ▶ Metastasengröße > 5 cm
- ▶ Anzahl der Metastasen > 1
- ▶ CEA präoperativ > 200 ng/d

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

VII.1.2.1. Präoperative Bildgebung**Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

Hintergrund

Ziel der präoperativen Diagnostik vor Leberteilresektion ist es nicht nur, Anzahl und anatomische Lage der Lebermetastasen aufzuzeigen, sondern auch das Vorhandensein extrahepatischer Manifestationen mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen. Das FDG-PET ist hierfür das am besten geeignete bildgebende Verfahren. Die wichtige Rolle des FDG-PET in der therapeutischen Entscheidungsfindung ist durch einige Studien aus den vergangenen Jahren belegt. Eine prospektive Arbeit von Joyce et al. konnte zeigen, dass es bei 17 von 71 Patienten

mit potenziell resektablen hepatischen Metastasen (24%) nach Durchführung eines PET(-CT) aufgrund zusätzlich identifizierter extrahepatischer und/oder nicht resektabler Läsionen zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens kam [634]. In einer ebenfalls prospektiv angelegten Studie wurden die Daten eines präoperativen CT durch ein PET-CT reevaluiert. Dies hatte in 21% der Fälle eine Änderung der Behandlungsplanung zur Folge [635]. Amthauer et al. fanden im Vergleich der konventionellen Bildgebung mit dem FDG-PET 48 diskrepante Befunde (46 davon wirklich positiv), die in 37% der Patienten ein modifiziertes Vorgehen nach sich zogen [636]. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass gerade Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil (FONG-Score 3–5) von einer präoperativen PET-Untersuchung profitieren, während dies für Patienten mit günstiger Risikokonstellation nicht der Fall war [637]*. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit des PET-CT scheint nach Meinung von Experten alternativ eine präoperative MRT-Untersuchung möglich.

VII.1.2.2. Perioperative Therapie primär resektabler Lebermetastasen**VII.1.2.2.1. Neoadjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen****Empfehlung**

Eine neoadjuvante systemische Therapie resektabler Lebermetastasen kann in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden.

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

Hintergrund

Eine neoadjuvante Therapie soll die Ergebnisse einer kurativ intendierten chirurgischen Intervention verbessern und ist damit an die realistische Option einer nachfolgenden R0-Resektion geknüpft. Zum Vergleich einer neoadjuvanten (präoperativen) oder kombinierten (perioperativen) vs. einer adjuvanten (postoperativen) Strategie hinsichtlich der Zielgröße R0-Resektabilität und Langzeitüberleben bei primär resektablen Lebermetastasen liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor. In einer aktuell publizierten, prospektiv randomisierten Phase-III-Studie der EORTC wurde der Stellenwert einer perioperativen Therapie bei primär als R0-resektabel eingestuftes Lebermetastasen untersucht. Die Intention-to-treat-Analyse wies bezüglich des progressionsfreien Überlebens keinen signifikanten Vorteil für eine perioperative Therapie mit FOLFOX4 im Vergleich zu einer alleinigen Operation auf. Der Unterschied im progressionsfreien 3-Jahres-Überleben lag bei 7,3% (28,1 bis 35,4%) und verfehlte knapp das Signifikanzniveau (HR: 0,79; [0, 62–1, 02]; p=0,058) (● Tab. VII.4.). Die „Per-Protocol“-Analyse, die nur die tatsächlich resezierten Patienten berücksichtigt, zeigt, dass eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch eine perioperative Therapie erreicht werden kann (3-Jhr. PFS: 33,2 vs. 42,4% HR: 0,73; [0, 55–0, 97]; p=0,025). Dem möglichen Nutzen einer perioperativen Therapie ist die signifikant erhöhte perioperative Morbidität im Chemotherapiearm gegenüberzustellen (25 vs. 16% bei alleiniger Operation, p=0,04), die Gesamtmortalität war nicht unterschiedlich [638]. Neben dem Risiko für eine erhöhte perioperative Morbidität ist bei der Entscheidung für einen neoadjuvanten Ansatz zu bedenken, dass eine vorangegangene perioperative Chemotherapie die Therapieoptionen im Rezidiv reduziert, dass ein gewisses Risiko besteht, das optimale Zeitfenster für eine Resektion zu verpassen und dass sämtliche Kombinationsprotokolle eine nicht unerhebliche Schädigung des gesunden Lebergewebes verursa-

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

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechrate (ORR)	Resektionsrate (R0)	Langzeitüberleben	EBM-Grad
Lorenz 2003[640] ⁶	42	FOLFOX	47,7%	80,9%	–	IIB – III
Wein 2003 [641] ⁷	20	5FU/FS/OX	100%	80%	2-Jhr.-tumorbezogenes ÜL 80%	IV
Gruenberger 2008 [642]	56	XELOX + Bevacizumab	73%	93%	–	IIB
Nordlinger 2008 [638] ⁸	364	FOLFOX 4 prä- und postop. vs. alleinige OP	43%	83,0% vs. 84%	3-Jhr. PFS 35,4% vs. 28,1 % HR: 0,79 (0,62 – 1,02); p = 0,058	Ib

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

⁷ Zeitpunkt der Analyse 12 Monate nach Abschluss der Rekrutierung, 2 primäre Endpunkte; 2 Jhr. tumorbezogenes ÜL und Ansprechrate. Der erste Endpunkt ist nur von 10 Pat. erreicht, davon 6 am Leben; Phase-II-Studie, Generalisierbarkeit fraglich (monozentrisch, sehr hohe Ansprechrate) medianer Follow-up zum Auswertungszeitpunkt 23 Monate (12 – 38).

⁸ Keine Angabe zum R-Status nach Resektion, 151 vs. 152 Patienten potenziell kurativ reseziert.

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

Referenz	n	Therapieregime	Überleben	medianer Verlauf	EBM-Grad
Portier 2006	173	5-FU/FS vs. Beobachtung	DFS: 33,5 vs. 26,7 % (p = 0,028) OS: 51 vs. 41 % (p = 0,13)	87 mo	Ila
Langer 2002 ⁹	129	5-FU/FS vs. Beobachtung	DFS: 39 vs. 20 Mo (p = 0,35) OS: 53 vs. 43 Mo (p = 0,39)	n. a.	–
Mitry 2006 ^{9,10}	302	5-FU/FS vs. Beobachtung	PFS 2,2 vs. 1,55 Jahre (p = 0,059) OS 5,09 vs. 3,91 Jahre (p = 0,125)	n. a.	–
Figueras 2001 [647]	235	vor allem 5-FU/FS	DFS: 34 Mo 5-Jhr.-OS 36 %	20 mo	III
Parks 2007 ¹¹	792	5-FU basiert vs. Beobachtung	verbessertes ÜL mit adjuvanter CTX (p = 0,007, log rank)	1991 – 1998	IIIb

⁹ Nur als Abstract vorliegend; entsprechend eingeschränkte Beurteilbarkeit.

¹⁰ Die Zusammenfassung in Mitry et al. ist eine gepoolte Analyse der Arbeiten von Langer und Portier.

¹¹ Eingeschränkte Aussagekraft von Registerdaten.

chen (siehe Abschnitt VII.2.1.2.2.). Als potenzieller Vorteil wird die Möglichkeit einer frühen Behandlung von Mikrometastasen und der Evaluierung des Ansprechens auf eine Chemotherapie, die hinsichtlich der Einschätzung der Prognose und der postoperativen Planung hilfreich sein kann, diskutiert [639]. In den Leitlinien des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird deshalb empfohlen, bei synchronen, resektablen Metastasen eine neoadjuvante Therapie (plus adjuvante Therapie postoperativ) als Option neben dem rein adjuvanten Ansatz zu erwägen. Bei metachroner Metastasierung wird primär die Operation empfohlen, wenn der Patient/die Patientin innerhalb der letzten 12 Monate bereits eine Chemotherapie erhalten hat (National Comprehensive Cancer Network. Clinical Guidelines in Oncology: Colon Cancer V2.2007. Verfügbar: www.nccn.org Zugriff am 4.6.2007).

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

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

VII.1.2.2.2. Adjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen Empfehlung

Nach R0-Resektion synchroner oder metachroner Lebermetastasen kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 2, starker Konsens.

Hintergrund

Trotz R0-Resektion von Lebermetastasen bleiben nur ca. 30% der Patienten langfristig rezidivfrei. Die Rationale für eine systemische adjuvante Therapie nach Metastasenresektion basiert auf indirekter Evidenz, abgeleitet von Studien, die eine Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinom im Stadium III belegen. Die Datenlage zur systemischen adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion ist dagegen limi-

tiert, es liegen keine placebokontrollierten/verblindeten Studien vor (auch nicht zur neoadjuvanten Fragestellung). In zwei randomisierten Studien und der nachfolgenden gepoolten Analyse der erhobenen Daten wurde die Wirksamkeit einer 5-FU-Monotherapie geprüft [643*, 644*, 645] (● Tab. VII.5.). Beide Studien erreichten keine ausreichende Rekrutierung, um einen signifikanten Effekt der Chemotherapie auf das Überleben zu belegen und wurden vorzeitig abgebrochen. Die Interimsanalyse der Studienergebnisse zeigt einen Trend zur Verbesserung des progressionsfreien Intervalls in der einen Arbeit und eine grenzwertig signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der zweiten Studie. Das Gesamtüberleben wird durch eine adjuvante Therapie nicht beeinflusst. Hierzu ist anzumerken, dass in beiden Studien ein nur wenig effektives Chemotherapieregime (5-FU-Bolusapplikation) eingesetzt wurde. Eine aktuelle Studie, die ein effektiveres Protokoll mit alleiniger Operation verglichen hat, wurde wegen mangelhafter Rekrutierung vorzeitig abgebrochen (ADHOC-Studie). Nach dem mittlerweile vor allem in den USA weit verbreiteten Einsatz der adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion wird die Frage, ob eine systemische Chemotherapie einen Vorteil gegenüber einer alleinigen Operation für die Patienten brächte, wahrscheinlich nicht mehr abschließend geklärt werden können. Hinweise, die die Entscheidung für eine systemische adjuvante Therapie stützen, ergeben sich aus der im vorherigen Kapitel zitierten EORTC-Studie und aus einer retrospektiven Analyse von Registerdaten zweier Referenzzentren (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center und Royal Infirmary of Edinburgh). Über einen Zeitraum von 8 Jahren (1991 – 1998) wurden dort alle Patienten, die eine Leberresektion aufgrund kolorektaler Karzinommetastasen erhielten, erfasst (n=792) und ein Vorteil für eine 5-FU-basierte, adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt (n=274 vs. 518; medianes ÜL47 vs. 36 Monate, 5-Jahres-ÜLR 37 vs. 31% p=0,007) [646]. In den Leitlinien des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network und in nationalen Leitlinien aus Australien wird vor diesem Hintergrund mit Hinweis auf bzw. Einschränkung durch die limitierte Datenlage eine adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion empfohlen (National Comprehensive Cancer Network. Clinical Guidelines in Oncology: Colon Cancer V2.2007. Verfügbar: www.nccn.org Zugriff am 4.6.2007; Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee. Guidelines for the Prevention, Early Detection and Management of Colorectal Cancer. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005. Verfügbar unter www.cancer.org.au Zugriff am 4.6.2007).

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

Empfehlung

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

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

Hintergrund

Anfang der 90er-Jahre konnte in zwei prospektiv randomisierten Studien mit insgesamt 223 Patienten ein Überlebensvorteil einer systemischen Chemotherapie gegenüber best supportive care (BSC) nachgewiesen werden. So zeigte ein prospektiv randomisierter Vergleich von best supportive care mit einer Chemotherapie mit Bolus 5-FU/FS und Cispla-

tin bei 40 Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 5 Monaten gegenüber 11 Monaten bei Erhalt einer Chemotherapie (p=0,006) [648]. In den Arbeiten der NGTACG lag das mediane Gesamtüberleben bei 14 versus 9 Monaten in der Kontrollgruppe (log rank p=0,13) [649].

Empfehlung

Besteht die Indikation zu einer medikamentösen Tumorthherapie, so soll diese zum Zeitpunkt des Nachweises der Metastasen unabhängig von metastasenbezogenen Symptomen eingeleitet werden. Bei der Indikationsstellung sind mögliche Kontraindikationen zu berücksichtigen. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar.
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1a, starker Konsens.

Hintergrund

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

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

-0,85; $p < 0,0001$ für jüngere Patienten resp. HR0,75; 95% CI 0,61 -0,90; $p = 0,0026$ für Patienten > 70 Jahre) und mit Einschränkung für das Gesamtüberleben, wo bei den älteren Patienten ein Trend zur Verbesserung beobachtet werden konnte (HR 0,83; 95% CI 0,75 - 0,92; $p = 0,0003$ und HR0,87; 95% CI 0,72 - 1,05; $p = 0,15$ für Patienten > 70 Jahre) [654]. Bei Patienten über 80 Jahren ist die Datenlage weiterhin spärlich. Auch ältere Patienten sollten somit bei entsprechender Indikation eine Chemotherapie erhalten. Bei der Indikationsstellung und Auswahl der geeigneten Therapie gilt es die Veränderung von Organfunktionen im Alter, eventuell vorliegende Komorbiditäten sowie altersbedingte Einschränkungen des funktionellen Status zu berücksichtigen.

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 5 [655].

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

VII.2.1. Patienten mit potenziell resektablen Metastasen

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

VII.2.1.1. Vorgehen bei isolierten primär irresektablen Lungenmetastasen

Empfehlung

Bei primärer Irresektabilität soll eine systemische Chemotherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

VII.2.1.2. Vorgehen bei isolierten primär irresektablen Lebermetastasen

VII. 2.1.2.1. Systemische neoadjuvante Therapie

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

Ca. 35% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom weisen bei Diagnosestellung Metastasen auf. 15 - 20% der synchronen und metachronen Metastasen können in kurativer Intention reseziert werden. In den meisten Fällen werden die Metastasen jedoch aus verschiedenen Gründen als primär irresektabel eingestuft. Die Möglichkeit, mit einer systemischen Chemotherapie ein Downsizing primär irresektabler Lebermetastasen und so eine sekundäre Resektabilität und potenzielle Heilung zu erreichen, wurde in mehreren Arbeiten als primärer/sekundärer Endpunkt und im Rahmen exploratorischer Subgruppenanalysen von Studien mit primär palliativer Intention untersucht (Tab. VII.6.).

Eine retrospektive Analyse von Giacchetti und Bismuth zeigte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 50% nach neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender Resektion, vergleichbar den Langzeitergebnissen nach primärer Resektion von Lebermetastasen bei Patienten mit einem FONG-Score < 3 [656]. Für manche Chemotherapieregime sind besonders gute Ansprech- und Resektionsraten beschrieben. So konnte Falcone

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

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

¹² Resektionsrate sekundärer Endpunkt, FOLFOXIRI als kontinuierliche Infusion, höhere Dosen der Chemotherapie im FOLFOXIRI-Arm als bei Souglakos et al.

¹³ Resektionsrate sekundärer Endpunkt, Benefit nur bei Behandlung von Patienten mit k-ras-Wildtyp-Tumoren (siehe Zulassung Cetuximab).

¹⁴ Prospektive Beobachtungsstudie, Resektionsrate primärer Endpunkt, potenziell kurativ operierte Patienten, R0-Status nicht berichtet.

¹⁵ Resektionsraten als Ergebnis exploratorischer Subgruppenanalysen.

in seiner 2007 publizierten Arbeit im Vergleich von FOLFIRI mit FOLFOXIRI eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten (34 vs. 60%, $p < 0,001$) und der R0-Resektionsrate erreichen (6 vs. 15%, $p = 0,033$). Dieser Vorteil wurde bei den Patienten mit isolierten Lebermetastasen noch deutlicher (12 vs. 36%, $p = 0,017$) [657].

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

VII.2.1.2.2. Chemotherapiefolgen auf das gesunde Lebergewebe und Metastasenlokalisation

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

Hintergrund

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

Empfehlung

Intraoperativ sollte eine Exploration der Leber anhand der Metastasenlokalisation in der Ausgangs-Bildgebung erfolgen. Es sollte eine chirurgische Therapie aller Ausgangsläsionen angestrebt werden. Empfehlungsgrad: B; Evidenzstärke: 3b, starker Konsens.

Hintergrund

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

VII.2.1.2.3. Lokoregionäre Therapieverfahren

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 4; Konsens.

Empfehlung

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

Konsens.

Hintergrund

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

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

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

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

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

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

Hintergrund

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

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

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

VII.4. Therapieprotokolle**VII.4.1. Chemotherapieprotokolle in der Erstlinientherapie**

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

VII.4.1.1. Monotherapie (5-FU)**Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, Konsens.

Hintergrund

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

leben von ca. 6–9 Monaten. Ende der 80er-Jahre konnten durch die Kombination von Bolus 5-FU mit Biomodulatoren wie Folsäure Remissionsraten von etwa 20% und eine mediane Überlebenszeit von ca. 12 Monaten dokumentiert werden [677, 678]. Randomisierte Studien, die eine 5-FU-Bolusapplikation mit einer kontinuierlichen Gabe bis zum Progress verglichen, zeigten höhere Ansprechraten (7 vs. 30% $p < 0,001$) ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (10,3 vs. 11,3 Monate, $p = 0,379$). Die kontinuierliche Gabe zeigte dabei eine höhere Inzidenz an Hand-Fuß-Syndromen (23 vs. 0%, $p < 0,001$), aber weniger Grad-3/4-Neutropenien (1 vs. 22%, $p < 0,001$). Im Bolusarm kam es zu 4 Todesfällen durch neutropene Sepsis [679]. De Gramont konnte 1997 bei geringerer Toxizität eine statistisch signifikante Verbesserung der Ansprechraten (32,6 vs. 14,5%, $p = 0,0004$) und des mittleren progressionsfreien Überlebens (27,6 vs. 22 Wochen, $p = 0,001$) mit einem 2-wöchentlichen infusionalen Protokoll erreichen [680]. Eine Metaanalyse aus demselben Jahr bestätigte diesen Vorteil im Gesamtüberleben. Obwohl in den einzelnen Studien nicht signifikant, zeigte die Analyse von 6 Studien mit insgesamt 1219 Patienten einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben von 12,1 Monaten bei kontinuierlicher 5-FU-Gabe gegenüber 11,3 Monaten bei Bolusprotokollen ($p = 0,04$) [681]. Orale Fluoropyrimidine können die Lebensqualität weiter verbessern, da sie eine ambulante Therapie ohne Port-Systeme und Pumpen, die mit einer Komplikationsrate von ca. 10% assoziiert sind (Thrombose, Infektion, Dislokation) ermöglichen [682–684]. Zudem entstehen niedrigere Kosten. Die Nebenwirkungen von Capecitabin sind hauptsächlich das Hand-Fuß-Syndrom, Hämatoxizität und Diarrhöen. Studien haben gezeigt, dass Patienten die orale Applikationsform bevorzugen, solange die Wirksamkeit nicht kompromittiert ist [685, 686]. Twelves untersuchte 97 Patienten mit mKRK. Im direkten Vergleich mit Capecitabin resultierte nur das modifizierte ambulant verabreichte de-Gramont-Schema in einer vergleichbaren Patientenzufriedenheit. Der Gewinn an Lebensqualität bei den befragten Patienten war bei dem infusionalen ambulant verabreichten Schema sogar höher ($p < 0,05$) [687]. Die Wirksamkeit von Capecitabin im Vergleich mit einem 5-FU-Protokoll wurde in zwei multizentrischen randomisierten Phase-III-Studien untersucht. Der Kontrollarm bestand jeweils aus einem Bolus 5-FU Protokoll (Mayo-Protokoll), welches dem damaligen Therapiestandard entsprach. Van Cut-

sem zeigte Ansprechraten von 18,9% für Capecitabin und 15% für 5-FU/FS, das mediane Gesamtüberleben lag bei 13,2 resp. 12,1 Monaten ($p = 0,33$). Die Einnahme von Capecitabin führte zu einer geringeren Inzidenz von Grad-3- und -4-Stomatitis und -Neutropenie ($p < 0,00001$), aber häufiger zum Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms ($p < 0,00001$) [688]. Hoff konnte in seiner Arbeit mit 605 Patienten ähnliche Ergebnisse demonstrieren [689]. Eine im Jahr 2004 publizierte gepoolte Analyse dieser beiden Studien mit insgesamt 1207 Patienten demonstrierte hochsignifikant unterschiedliche Ansprechraten von 26% bei mit Capecitabin behandelten Patienten vs. 17% im 5-FU Arm ($p < 0,0002$). Das Gesamtüberleben war nicht verlängert (12,9 vs. 12,8 Monate) [690]. Ein direkter randomisierter Vergleich von Capecitabin mit einem infusionalen 5-FU-Protokoll liegt derzeit nur in Kombination mit Irinotecan/Oxaliplatin mit oder ohne Bevacizumab vor. Capecitabin stellt hier eine wirkungsvolle und gut verträgliche Alternative zu infusionalen 5-FU-Protokollen dar (● **Tab. VII.7.**).

Bei Patienten, die eine 5-FU/Folsäure-basierte Therapie erhielten, konnten als günstige prognostische Faktoren ECOG-Performance-Status (0–1), Leukozytenzahl ($< 10 \times 10^9/L$), alkalische Phosphatase ($< 300 U/l$) und der Nachweis nur einer Metastasenlokalisation identifiziert werden [691].

VII. 4.1.2. Kombinationstherapie

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

Oxaliplatin + 5-FU/Folsäure Hintergrund

Die Kombination von infusionalem 5-FU/FS mit Oxaliplatin ergab eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien

Tab. VII.7. Capecitabin (Cape) im Vergleich mit Bolus 5-FU/FS in der Erstlinientherapie [688–690].

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

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

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

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

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

Überlebens gegenüber einer alleinigen infusionalen 5-FU Therapie (medianes PFS von 9 Monaten versus 6,2 Monaten bei alleiniger 5-FU/FS-Therapie; p=0,0003) (● Tab. VII.8.). Auch die Ansprechraten waren mit der intensiveren Therapie signifikant besser (50,7 vs. 22,3%, p=0,0001), allerdings wurden auch mehr Grad-3/4-Toxizitäten beobachtet. V.a. Neutropenien und neurologische Komplikationen traten signifikant häufiger im Oxaliplatin-Arm auf (p < 0,001). Das Gesamtüberleben war nicht signifikant verlängert (16,2 vs. 14,7 Monate, p=0,12) [692].

Irinotecan + 5-FU/Folinsäure (FS)

Hintergrund

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

Der Vergleich einer 5-FU/FS-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie mit infusionalem 5-FU/FS und Irinotecan zeigte einen signifikanten Vorteil für die Kombinationstherapie, wobei die Entscheidung, ob nach dem AIO-Schema (wöchentlich) oder nach dem de-Gramont-Schema (2-wöchentlich) behandelt wurde, bei den einzelnen Zentren lag. Es wurden insgesamt 387 Patienten behandelt [695] (● Tab. VII.9.). Die Ansprechraten lagen bei 35% bei dem irinotecanhaltigen Protokoll und bei 22% bei der 5-FU/FS-Monotherapie (p < 0,005). Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren signifikant verlängert (6,7 vs. 4,4 Monate, p < 0,001 und 17,4 vs. 14,1 Monate, p = 0,031). Das Nebenwirkungsspektrum umfasste CTC-Grad-3- und -4-Diarrhöen in 44,4% (versus 25,6% im 5-FU Monotherapiearm, p = 0,055) und Grad-3- und -4-Neutropenien in 28,8% der Patienten in der Irinotecangruppe (versus 2,4% im 5-FU-Monotherapiearm, p = 0,001) [695]. In einer weiteren Studie, in der 430 Patienten mit Irinotecan und einem wöchentlichen 5-FU-Schema (AIO-Schema) in zwei unterschiedlichen Dosisstufen behandelt wurden, ergab sich im Vergleich mit dem alleinigen AIO-Schema ebenfalls ein Vorteil für die Kombinationstherapie. Die Unterschiede in den Ansprechraten und im progressionsfreien Überleben waren hochsignifikant, das Gesamtüberleben war jedoch nicht signifikant verlängert [696]. Die Grad-3- und -4-Toxizitäten in dieser Studie waren vor allem Diarrhöen (29% bei irinotecanhaltigen Protokollen vs. 21% bei 5-FU Monotherapie). Saltz zeigte in seiner dreiarmigen Studie, dass die Kombinationstherapie aus Bolus 5-FU und Irinotecan (IFL) ebenfalls in deutlich verbesserten Ansprechraten und einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich mit einer Monotherapie aus Bolus 5-FU/FS oder Irinotecan resultiert, die Ergebnisse für die Irinotecan-Monotherapie und Bolus-5-FU-Monotherapie waren vergleichbar. Allerdings zeigte der Bolus-5-FU-Arm die höchste Rate an Grad-3/4-Neutropenien (66,2 vs. 53,8% bei Kombinationstherapie und 31,4% nach Irinotecanmonotherapie) und neutropenen Komplikationen mit 14,6% (vs. 7,1 resp. 5,8%). Die gas-

traintestinale Toxizität mit Diarrhö und Erbrechen war im Kombinationsarm führend [697]. Betrachtet man die unterschiedlichen Kombinationen aus 5-FU/FS und Irinotecan, so sind FUFIRI und FOLFIRI (infusionales 5-FU) in ihrer Wirksamkeit etwa gleichwertig, wobei wahrscheinlich die Alopezierate des wöchentlichen Protokolls geringer ist. Irinotecan plus Bolus 5-FU (Saltz-Protokoll) weist das ungünstigste Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkung auf und sollte daher keine Anwendung mehr finden.

Vergleich Irinotecan- versus Oxaliplatinkombinationstherapien

Hintergrund

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

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

Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan Oxaliplatin und Capecitabin

Hintergrund

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

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

Referenz	n	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Tournigand 2004 [698]	220	FOLOFOX6 – FOLFIRI vs. rev sequence	54 vs. 56 n. s.	8,0 vs. 8,5 n. s.	20,6 vs. 21,5 n. s.	1b
Goldberg 2004 [700]	795	FOLFOX vs. IFL (vs. IROX)	45 vs. 31 (p = 0,002) (vs. 35)	8,7 vs. 6,9 (p = 0,0014) (vs. 6,5)	19,5 vs. 15 (p = 0,0001) (vs. 17,4)	1b
Goldberg 2006 [701]	305	rIFL vs. FOLFOX	32 vs. 48 (p = 0,006)	5,5 vs. 9,7 (p < 0,0001)	16,3 vs. 19 (p = 0,026)	1b
Colucci 2005 [699]	360	FOLFIRI vs. FOLFOX	31 vs. 34 (p = 0,6)	TTP: 7 vs. 7	14 vs. 15	1b
Comella 2005 [702]	274	OXAFUFU vs. IRIFUFU	44 vs. 31 (p = 0,029)	7 vs. 5,8 (p = 0,046)	18,9 vs. 15,6 (p = 0,032)	1b

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

Referenz	n =	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	OS (Mo)	EBM-Grad
Cassidy 2008 [705] NO 16966	2034	XELOX vs. FOLFOX4	37 vs. 37	8 vs. 8,5 (HR: 1,04; 97,5% CI: 0,93 – 1,16)	19,8 vs. 19,6 (HR: 0,99; 97,5% CI: 0,88 – 1,12)	1b
Porschen 2007 [704]	474	CAPOX vs. FUFOX	48 vs. 54	7,1 vs. 8,0 (HR: 1,17; 95% CI: 0,96 – 1,43; p = 0,117)	16,8 vs. 18,8 (FUFOX HR: 1,12; 95% CI: 0,92 – 1,38; p = 0,26)	1b
Diaz-Rubio 2007 [703]	348	CAPOX vs. FUOX	37 vs. 46 n. s.	8,9 vs. 9,5 (p = 0,153)	18,1 vs. 20,8 (p = 0,145)	1b

25% der Fälle, nur das Hand-Fuß-Syndrom 2. und 3. Grades trat im CAPOX-Arm signifikant häufiger auf (p = 0,028) [704]. Studiendesign und Ergebnisse waren in beiden Studien vergleichbar, beide Therapieregime stellen somit eine aktive Erstlinientherapie dar.

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

Irinotecan und Capecitabin Hintergrund

Die Datenlage zu Wirksamkeit und Toxizität von Capecitabin und Irinotecan ist weniger einheitlich als bei der Kombination Capecitabin/Oxaliplatin. Zwei Arbeiten untersuchten die Wirksamkeit von CAPIRI im Vergleich zu einem infusionalen 5-FU-Protokoll. In der BICC-C-Studie war CAPIRI dem FOLFIRI-Protokoll im progressionsfreien Überleben klar unterlegen. Wahrscheinlich spielt hier die sehr hohe Toxizität mit fast 50% Grad-3/4-Diarrhöen eine entscheidende Rolle (2 × 1 g/m² Capecitabin/Tag 1 – 14, 250 mg Irinotecan/m² an Tag 1). Die Ansprechraten und das Gesamtüberleben waren nicht signifikant unterschiedlich [706]. Eine 2007 publizierte Arbeit berichtet von intolerablen Nebenwirkungen des CAPIRI-Regimes, die auch zum vorzeitigen Abbruch der Studie führten (2 × 1 g/m² Capecitabin/Tag 1 – 15 und 22 – 36, 250 mg Irinotecan/m² Tag 1 + 22). In der CAPIRI-Gruppe war vor allem aufgrund hämatotoxischer Nebenwirkungen in 61% der Fälle eine Dosisreduktion erforderlich, im FOLFIRI-Arm waren es nur 7%. Sechs von 8 Todesfällen traten im mit CAPIRI behandelten Kollektiv auf, drei Patienten starben an einem throm-

boembolischen Ereignis und drei infolge schwergradiger Diarrhöen [707]. Die CAIRO-Studie ist mit 820 Patienten die bisher größte Studie, die sich mit der Kombination von Capecitabin und Irinotecan befasste. In dieser Studie wurde Capecitabin in einer Dosis von 2 × 1 g/m²/Tag 1 – 14 zusammen mit Irinotecan 250 mg/m²/Tag 1 in einem 3-Wochenzyklus verabreicht. Die Häufigkeit von Grad-3/4-Toxizitäten unterschied sich, mit Ausnahme des häufigeren Auftretens eines Grad-3-Hand-Fuß-Syndroms bei der sequenziellen Behandlung, nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [673].

In dieser Studie war die Rate an schwerwiegenden Diarrhöen deutlich niedriger als in der BICC- und der EORTC-Studie, was möglicherweise mit der Tatsache zusammenhängt, dass die holländischen Zentren der CAIRO-Studie gezielt für die Studiendurchführung und das Management möglicher Nebenwirkungen trainiert wurden. Das CAPIRI-Regime kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der Toxizität nicht als Standardbehandlung angesehen werden. Vorläufige Daten der AIO deuten jedoch darauf hin, dass CAPIRI in dosisreduzierter Form (200 mg/m² Irinotecan Tag 1 + 2 × 800 mg/m² Capecitabin/Tag 1 – 14) mit vertretbaren Nebenwirkungen einhergeht. Die häufigsten CTC-Grad-3/4-Toxizitäten waren Diarrhöen 17/15,5%, Hand-Fuß-Syndrom in 5,9/2,7% und Neurotoxizität in 15,3/0% aller Patienten [708]* (☉ **Tab. VII.12.**).

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

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

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

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

Tab. VII.13. FOLFOXIRI in der Erstlinientherapie.

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

¹⁶ 5-FU als kontinuierliche Infusion.

¹⁷ 5-FU als Bolus, Protokoll mit reduzierten Dosen von Irinotecan und Oxaliplatin.

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

5-FU/Folinsäure + Bevacizumab

Hintergrund

Diese Kombination ist vor allem geeignet für Patienten die für ein oxaliplatinhaltiges/irinotecanhaltiges Protokoll nicht qualifizieren, oder Patienten, bei denen als Therapieziel eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität im Vordergrund steht (entsprechend Gruppe 3). In einer prospektiv, randomisierten placebokontrollierten Phase-II-Studie untersuchten Kabinavaar et al. die Wirksamkeit einer Kombination von Bevacizumab mit einer 5-FU/FS-Monotherapie nach dem Roswell-Park-Schema im Vergleich mit einer reinen FU/FS-Monotherapie [709]. Die Ergebnisse zeigen eine hochsignifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Kombination mit Bevacizumab (9,2 vs. 5,5 Monate, p = 0,0002), ohne dass eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten erzielt werden konnte (26 vs. 15,2%, p = 0,055). Der Unterschied im Gesamtüberleben war ebenfalls nicht signifikant (16,6 vs. 12,9 Monate, p = 0,16). Obwohl es sich bei den Patienten dieser Studie um eine Hochrisiko-Population handelte (das mediane Alter lag bei 72 Jahren, der Performance Status war bei 72% der Patienten > 0), wurde die Therapie gut vertragen.

Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure + Bevacizumab

Hintergrund

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

Irinotecan + 5-FU/Folinsäure + Bevacizumab

Hintergrund

Der direkte Vergleich von IFL plus Placebo mit IFL plus Bevacizumab zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüber-

lebens von 15,6 Monaten auf 20,3 Monate ($p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Progress konnte durch die Kombination mit dem Antikörper ebenfalls von 6,2 Monaten auf 10,6 Monate verlängert werden ($p < 0,001$). Die Ansprechraten waren mit 44,8% in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (34,8%, $p = 0,004$). Das Toxizitätsspektrum umfasste eine Grad-3-Hypertonie bei 11% der im experimentellen Arm Behandelten im Gegensatz zu 2,3% im Standardarm. Weitere Grad-3- und -4-Toxizitäten waren Leukopenie in 37% und Diarrhöen in 32,4%. Bevacizumab war seitdem in Kombination mit 5-FU/FS mit oder ohne Irinotecan für die Erstlinientherapie des kolorektalen Karzinoms zugelassen [710]. Ein direkter Vergleich von FOLFIRI plus Bevacizumab mit mFL plus Bevacizumab in der BICC-C-Studie zeigte für das infusionale 5-FU-Protokoll eine klare Überlegenheit im progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben (noch nicht erreicht vs. 19,2 Monate mit mFL + Bevacizumab, $p = 0,007$). Die Ansprechraten waren nicht signifikant unterschiedlich (57,9 vs. 53,3%) [706]. Auch aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils sollte dem infusionalen 5-FU-Protokoll der Vorzug vor IFL gegeben werden.

Oxaliplatin + Capecitabin + Bevacizumab

Hintergrund

Die Ergebnisse der N016966 Studie sind oben ausführlich dargestellt. XELOX ist sowohl in der Kombination mit Bevacizumab als auch ohne Antikörper dem infusionalen Protokoll nicht unterlegen. Die Ansprechraten, die von einem unabhängigen Review Komitee erhoben wurden sind gleich und liegen im FOLFOX und im XELOX Arm bei jeweils 37%. Eine prädefinierte Subgruppenanalyse deutet auf einen Vorteil von 1,9 Monaten im medianen progressionsfreien Überleben für die Kombination von Bevacizumab mit XELOX verglichen mit XELOX alleine hin (7,4 vs. 9,3 Monate, HR: 0,77; 97,5% CI: 0,63 – 0,94; $p = 0,0026$). Die Verfügbarkeit von Bevacizumab im FOLFOX Arm resultierte in dieser Subgruppenanalyse in keiner signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,6 vs. 9,4, HR: 0,89; 97,5% CI: 0,73 – 1,08; $p = 0,1871$) [662].

Oxaliplatin + 5-FU-Folinsäure + Cetuximab

Hintergrund

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

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

Eine generelle Empfehlung zum Einsatz dieser Kombination kann deshalb derzeit nicht gegeben werden.

Cetuximab ist jedoch auch in Kombination mit Oxaliplatin bei Patienten mit einem Wildtyp-k-ras-exprimierendem Tumor für die Erstlinientherapie des KRKs zugelassen.

Irinotecan + 5-FU-Folinsäure + Cetuximab

Hintergrund

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

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

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

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

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 1b, Konsens.

Hintergrund

Da das Gesamtüberleben und die Dauer der Tumorkontrolle in jeder Therapielinie durch neuere Chemotherapeutika und Kombinationschemotherapien deutlich verlängert werden kann, wird auch die Frage der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen und der resultierenden Lebensqualität immer entscheidender. Daher wurden Studien aufgelegt, die den Nutzen einer Erhaltungstherapie mit weniger intensiven Therapieschemata (OPTIMOX 1) oder eine komplette Therapiepause nach einer Induktionsphase im Gegensatz zur Behandlung bis zum Progress prüften (OPTIMOX 2). Die OPTIMOX-1-Studie untersuchte die Gabe von FOLFOX4 bis zum Progress im Vergleich mit FOLFOX7 gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 5-FU/FS und Reinduktion von FOLFOX7 bei Progress. Die Unterschiede im progressionsfreien und medianen Überleben waren nicht signifikant, die Rate an Grad-3-Neurotoxizitäten war günstiger (13 vs. 18%, $p = 0,12$) [713]. Eine solche Deeskalationsstrategie mit Reinduktion von Oxaliplatin bei dokumentiertem Progress sollte auch im klinischen Alltag Anwendung finden und als mögliche Option mit den Patienten besprochen werden. Die OPTIMOX-2-Studie prüfte die Möglichkeit einer kompletten Therapiepause im Vergleich mit einer Erhaltungstherapie wie in OPTIMOX 1. Das mediane progressionsfreie Überleben war bei diesem Studienkonzept im Kontrollarm (OPTIMOX 1) signifikant länger als im Prüfarm (8,3 vs. 6,7 Monate; $p = 0,04$), auch das mediane Gesamtüberleben war deutlich besser (24,6 vs. 18,9 Monate; $p = 0,05$). Die Daten liegen bislang nur als Kongressbericht vor und waren in der Präsentation nicht vollständig konklusiv [714]*. Eine Empfehlung für eine geplante vollständige Therapiepause ohne Erhaltungstherapie kann auf Grundlage dieser Daten nicht ausgesprochen werden. Die Arbeitsgruppe um Maughan konnte bei deutlich geringerer Toxizität einer intermittierenden Gabe eines 5-FU-haltigen Protokolls keinen klaren Überlebensvorteil für die kontinu-

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

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

¹⁸ Studie bislang nur in Abstraktform publiziert.

ierliche Gabe feststellen (HR 0,87 für intermittierende Gabe, 95% CI: 0,69 – 1,09; p=0,23) [715].

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

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

VII.4.3. Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2, starker Konsens.

Hintergrund

Der Stellenwert einer effektiven Zweitlinientherapie für das Gesamtüberleben wurde in mehreren Phase-III-Studien untersucht. So erbrachte eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan nach Versagen einer Fluorouracil Monotherapie im Vergleich

mit BSC [717] oder infusionalem 5-FU/FS [718] einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben.

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

VII.4.3.1. Kombinationstherapie in der Zweit- und Drittlinientherapie

Irinotecan oder Oxaliplatin + Fluoropyrimidin Hintergrund

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

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

Grad-3/4-Toxizitäten traten in 60,1% der Fälle im XELOX-Arm und bei 72,4% der mit FOLFOX behandelten Patienten auf. Es

Tab. VII.15. Oxaliplatinhaltige Protokolle in der Zweitlinientherapie.

Referenz	n =	Therapieregime	Ansprechraten (%)	PFS (Mo)	EBM-Grad
Giantonio 2007 [722]	829	FOLFOX 4 vs. FOLFOX + Bevacizumab vs. Bevacizumab mono	8,6 vs. 22,7 (p < 0,0001) vs. 3,3	4,7 vs. 7,3 (p < 0,0001) vs. 2,7	Ib
Rothenberg 2007 [723] ¹⁹	627	XELOX vs. FOLFOX	n. a.	TTP: 4,8 vs. 4,7	Ib
Tournigand 2004 [698]	220	FOLFIRI →; FOLFOX 6 vs. rev. Sequenz	4 vs. 15	2,5 vs. 4,2	Ib
Rothenberg 2003 [719]	463	FOLFOX 4 vs. FS-5 FU (vs. Oxaliplatin mono)	9,9 vs. 0 vs. 0	TTP: 4,6 vs. 2,7 (p < 0,0001)	Ib

¹⁹ Studie bislang nur in Abstraktform publiziert.

handelte sich hauptsächlich um Diarrhöen (20 vs. 5%), Neutropenie in 5 resp. 35% und Übelkeit und Erbrechen in 5–6% der Fälle [723]*. Capecitabin kann somit auch in der Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin 5-FU ersetzen.

Irinotecan + Cetuximab

Hintergrund

In der BOND-Studie wurden 329 Patienten behandelt, die innerhalb von 3 Monaten nach irinotecanhaltiger Therapie progredient waren. Die Patienten wurden entweder für eine Chemotherapie mit Irinotecan und Cetuximab oder eine Cetuximab-Monotherapie randomisiert. Mit der Kombinationstherapie konnten, verglichen mit denen der Monotherapie, signifikant höhere Ansprechraten erzielt werden (22,9 vs. 10,8%, p=0,007). Auch das progressionsfreie Überleben war signifikant verlängert (4,1 vs. 1,5 Monate, p<0,001). Das Gesamtüberleben lag bei 8,6 resp. 6,9 Monaten (p=0,48) [720]. Die EPIC-Studie untersuchte die Effektivität dieser Kombination bei Patienten, die unter einer oxaliplatinbasierten Therapie progredient waren. In dieser Phase-III-Studie wurden die Patienten entweder mit Cetuximab + Irinotecan (n=648) oder mit Irinotecan mono (n=650) behandelt. Die Ansprechraten waren bei Erhalt einer Kombinationstherapie signifikant verbessert (16,4 vs. 4,2% p<0,0001). Das mediane PFS verlängerte sich mit der Verfügbarkeit von Cetuximab von 2,6 Monate auf 4,0 Monate (HR: 0,692, p<0,0001). Das mediane Gesamtüberleben als primärer Endpunkt war in beiden Armen vergleichbar, da nach Progression ein „crossover“ in den anderen Studienarm gestattet war (10,7 vs. 10 Monate, Hazard Ratio für das Gesamtüberleben = 0,975, 95% CI: 0,854 – 1,114, p=0,71). Eine begleitende Lebensqualitätsanalyse ergab eine Verbesserung für den allgemeinen Gesundheitsstatus (p=0,047) und für funktionelle und individuelle Symptome (Fatigue, Nausea/Vomitus [p<0,0001], Schmerz [p<0,0001]) im Kombinationsarm, sodass vorbehaltlich der Zulassung bei symptomatischen Patienten diese Kombination erwogen werden kann [721, 724*].

Oxaliplatin + 5-FU-Folinsäure + Bevacizumab

Hintergrund

Der Stellenwert von Bevacizumab in Kombination mit Oxaliplatin und 5FU/FS in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie bei nicht mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten wurde in einer Phase-III-Studie untersucht. 829 Patienten wurden in einen der drei Therapiearme, FOLFOX-Bevacizumab bzw. FOLFOX oder Bevacizumab jeweils als Monotherapie, randomisiert. Die Hinzunahme von Bevacizumab resul-

tierte in einem signifikanten Überlebensvorteil von 2,1 Monaten im Vergleich mit FOLFOX alleine (12,9 vs. 10,8 Monate, HR: 0,75; p=0,0011). Auch das progressionsfreie Überleben war signifikant länger als im alleinigen Chemotherapiearm (7,3 vs. 4,7 Monate, HR: 0,61, p<0,0001). Bevacizumab alleine hatte keinen klinischen Stellenwert. Die Kombination mit dem VEGF-Antikörper erhöhte die Rate an Grad-3- und -4-Toxizitäten um 14%. Im experimentellen Arm kam es signifikant häufiger zu Blutungen, Vomitus und Hypertonus. Das ebenfalls erhöhte Neuropathierisiko ist am ehesten mit der längeren Behandlungsdauer im Kombinationsarm (10 vs. 7 Zyklen im FOLFOX-Arm) assoziiert. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 28 Monate [722].

Mitomycin C + Fluoropyrimidin

Hintergrund

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

VII.4.3.2. Monotherapie mit biologischen Substanzen in der Drittlinientherapie

Cetuximab

Hintergrund

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

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

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

Panitumumab Hintergrund

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

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

VII.5.1. Lokalrezidiv

Beim Rektumkarzinom-Rezidiv sollte, soweit noch keine Vorbehandlung (Radio[chemo]-Therapie) im Rahmen der Primäroperation erfolgte, diese nun primär favorisiert werden. Bei bereits vorbehandelten Patienten und der Möglichkeit einer R0-Resektion kann primär operiert werden [735]. Bei bereits vorbehandelten Patienten und fraglicher R0-Resektibilität eines Rezidivs

muss individuell und unter Berücksichtigung der Intensität der Vortherapie bezüglich eines multimodalen chirurgischen Vorgehens entschieden werden.

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

VII.5.2. Nicht hepatische oder nicht pulmonale Fernmetastasen

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

In einem ausgewählten Patientenkollektiv konnte nach zytoreduktiver Operation und nachfolgender hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie ein Gesamtüberleben beobachtet werden, welches zwischen 12 und 32 Monaten variierte. Die Morbidität und Mortalität betrug 14–55% resp. 0–19% [737]. Eine 2003 publizierte randomisierte Studie verglich die zytoreduktive Operation mit nachfolgender HIPEC und systemischer Chemotherapie mit dem konventionellen Vorgehen einer alleinigen systemischen Chemotherapie mit 5-FU mit oder ohne palliative chirurgische Intervention. Beim primären Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich im Standardarm ein Intervall von 12,6 Monaten gegenüber 22,3 Monaten im experimentellen Arm ($p=0,032$). Die behandlungsassoziierte Mortalität lag im experimentellen Arm bei 8% [738]. Dennoch bleibt ein solches Vorgehen Einzelfällen vorbehalten, eine generelle Empfehlung kann auf Grundlage dieser Daten nicht ausgesprochen werden.

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

VIII. Themenkomplex VIII: Nachsorge



VIII.1. Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium I

VIII.2. Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium II und III

VIII.3. Wertigkeit diagnostischer Maßnahmen in der Nachsorge

VIII.4. Zeitlicher Ablauf der Nachsorge

VIII.5. Altersbegrenzung für die Nachsorge

VIII.6. Sonderfälle

VIII.7. Rehabilitation nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms

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%) [476, 742–750]. Das Risiko ist höher bei genetischer Veranlagung

[746] und bei fortgeschrittenen Tumorstadien [751, 752]. Die Qualität und die Art des gewählten Operationsverfahrens beeinflussen die Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven und das Überleben [476, 744]. 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. Subjektive Ziele der Nachsorge sind auf die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten ausgerichtet [753]. 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 [754]. Daten aus 267 Artikeln zu diesem Thema wurden in einer Metaanalyse ausgewertet [755]. 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 [755].

VIII.1. Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium I Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Hintergrund

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 [756]. 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 Befunds (z.B. nach intraoperativer Tumoreröffnung) oder eines patho-

logischen Befunds (z.B. erhöhtes Risiko für Fernmetastasen bei Invasion perikolischer Venen [757, 758], angiolymphatischer Invasion [759, 760], G3/G4-Tumoren oder pT2-Tumoren) eine engmaschigere Nachsorge angezeigt sein (vgl. Themenkomplex IV).

VIII.2. Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium II und III

Empfehlung

Nach R0-Resektion von kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums II und III sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (Tab. VIII.1.) indiziert.

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Hintergrund

Bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen (UICC-Stadium II und UICC-Stadium III) ist das Rezidivrisiko wesentlich höher [476, 742–752]. Zum Nutzen von Nachsorgemaßnahmen bei diesem Tumor gibt es 6 randomisierte kontrollierte Studien [761–766] (Tab. VIII.1.), von denen nur 2 einen positiven Effekt auf das 5-Jahres-Überleben einer intensivierten Nachsorge im Vergleich zu einer „Standardnachsorge“ nachweisen konnten [764, 766]. 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 [766]. Ein hohes Risiko lag vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Adenokarzinom des tiefen Rektums mit tiefer anteriorer Resektion, Adenokarzinom der linken Colonflexur 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 [766]. Bevor eine derartige risikoadaptierte Nachsorge empfohlen werden kann, müssen weitere Studien abgewartet werden.

Tab. VIII.1. Programmierte 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 ²⁰							X ²¹		
Abdomensonografie ²²		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ²³		X		X		X		X			
Spiralcomputertomografie ²⁴	X										
Röntgen Thorax (kein Konsens)											

²⁰ Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist.

²¹ Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren.

²² 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.

²³ Nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie.

²⁴ Nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.

In der zweiten positiven Studie [764] 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 intensivierte Nachsorge über zwei Jahre 3-monatliche 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%) [764].

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, Computertomografie und Koloskopie vorsah. Nach 5 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich kein Unterschied im Überleben der beiden Gruppen, sodass die Autoren feststellen, dass auf diese zusätzlichen invasiven Untersuchungsmethoden verzichtet werden kann [765]. Dies bestätigt auch die Arbeit von Pietra et al. [764], in der die Häufigkeit kurativ angehabener 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 [763] 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 [763] in einem Rhythmus, wie er sich in der „Standardnachsorge“ der Studie von Pietra et al. [764] fand.

Verschiedene Metaanalysen von 5 der randomisierten und kontrollierten Studien (1 positive, 4 negative) [754, 755, 767–770] 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 [769]. Eine aktive Nachsorge führte nur zu einem marginalen Überlebensvorteil nach 5 Jahren von 0,5 bis 2% [754]. Ein psychologischer Nutzen ist für die betroffenen Patienten aus Nachsorgemaßnahmen abzuleiten [771]. Aussagen zu Art und Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen können nicht sicher gemacht werden, da hierzu gute Studien fehlen [772–774]. Eine Nachsorge adaptiert an die UICC-Stadien oder die Auswirkungen eines kompletten Verzichtes auf eine Nachsorge wurden bisher in keiner prospektiven Studie geprüft.

Wegen der insgesamt unbefriedigenden Datenlage legte sich die Expertenkonferenz trotz eines Härtegrads 1a 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.

VIII.3. Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge

Zu den Inhalten der Nachsorge werden folgende Empfehlungen gegeben.

Anamneseerhebung

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Hintergrund

Anamnese und körperliche Untersuchung tragen wenig zur frühzeitigen Entdeckung eines Rezidivs bei kolorektalem Karzinom bei. Dennoch sollten diese ärztlichen Basismaßnahmen vor jeder weiteren Untersuchung erfolgen [773, 775]. Hierfür sprachen sich alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz aus.

CEA-Bestimmung

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.

Hintergrund

CEA erwies sich in der Nachsorge bei der frühzeitigen Entdeckung von Lebermetastasen besser als Koloskopie, Computertomografie und Sonografie [764, 776, 777]. Eine Metaanalyse von 7 nicht randomisierten Studien zeigte einen Überlebensvorteil von 9% für Patienten, bei denen im Nachsorgeprogramm CEA enthalten war [767]. Andere Studien führten zu keinem oder nur einem minimalen Nutzen [429, 762]. CEA wird in der Nachsorge in einer Literaturübersicht nicht empfohlen [774]. Amerikanische (ASCO) und Europäische (EGTM, European Group on Tumour Markers) Leitlinien zur Nachsorge enthalten jedoch das CEA [773, 775, 777], wobei die Bestimmung alle 2–3 Monate in den ersten 2 Jahren empfohlen wird.

30% aller kolorektalen Tumoren setzen CEA nicht frei [778, 779], während 44% der Patienten mit normalen präoperativen Werten postoperativ einen Anstieg zeigen [780]. Bei der weiteren Abklärung des erhöhten CEA-Wertes sind bildgebende Verfahren und gegebenenfalls 18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie [781, 782] einzusetzen. Wegen der insgesamt widersprüchlichen Daten für einen Einsatz von CEA in der Nachsorge kolorektaler Karzinome, wick 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: 3b, starker Konsens.

Hintergrund

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 [772]. Aus diesem Grunde wird von einer routinemäßigen Bestimmung dieser Serumparameter abgeraten. Ähnliches gilt für die Bestimmung eines Blutbilds [775].

FOBT

Empfehlung

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

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

Hintergrund

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 [779]. Reihenuntersuchungen bei 1217 Patienten nach durchgemachtem kolorektalen Karzinom zeigten eine sehr niedrige Sensitivität und Spezifität dieses Testes für einen Rezidivtumor oder Polypen [783].

Sonografie

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Hintergrund

Die Sensitivität der Sonografie zum Nachweis von Lebermetastasen schwankt in einem weitem Bereich zwischen 53% und 82% [774]. Sie ist der Computertomografie in dieser Hinsicht in den meisten Studien unterlegen. In einer kontrollierten randomisierten Studie [761] erwies sich der Einsatz von Sonografie und Computertomografie ohne Einfluss auf Überleben und Resektionsrate der nachgesorgten Patienten. Lediglich in einer Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien stellte sich der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens zur Beurteilung der Leber als statistisch signifikanter Überlebensvorteil dar [769]. Erfolgte die Berechnung dieses Ergebnisses nicht als Odds Ratio, sondern als Risikodifferenz, so war dieser Vorteil nicht mehr nachweisbar [769]. Da die Sonografie schneller und kostengünstiger als andere bildgebende Verfahren ist, wurde von den Teilnehmern der Konsensuskonferenz der abdominelle Ultraschall zur Entdeckung von Lebermetastasen in der Nachsorge empfohlen.

Endosonografie

Empfehlung

Die Endosonografie (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: 3b, starker Konsens.

Hintergrund

Endosonografische 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 [784]. 68 perirektalen Läsionen in der EUS standen 36 tatsächliche Lokalrezidive bei 312 Patienten gegenüber. 12 Rezidive konnten mittels Proktoskopie erkannt werden. Bei 22 der endosonografisch gesehenen Läsionen war die Histologie positiv. Bei 41 Läsionen war sie negativ und bei 5 wurde kein verwertbares Ergebnis erhalten. Bei 18 der 68 Patienten beeinflusste die Endosonografie das weitere Vorgehen [784]. 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.

Computertomografie/Röntgen

Empfehlung

Die Computertomografie ist zur Erkennung von Lebermetastasen, von Lokalrezidiven im kleinen Becken sowie von Lungenmetastasen technisch geeignet. Die Datenlage spricht gegen einen routinemäßigen Einsatz der Computertomografie in der Nachsorge.

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

Hintergrund

In einer randomisierten kontrollierten Studie zeigte der Einsatz der Computertomografie (CT) in der Nachsorge keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten [765]. Zwar wurden die Leberherde hierdurch etwas früher entdeckt (12 von 20 waren asymptomatisch), aber das CT steigerte nicht die Zahl kurativer Leberresektionen. CEA zeigte in einigen Studien ein Tumorrezidiv früher an als regelmäßige CT-Untersuchungen [764, 765, 785].

Empfehlung

Zum Stellenwert der Röntgenuntersuchung des Thorax in der Nachsorge war keine Konsensfindung möglich.

Evidenzstärke: 1b, kein Konsens.

Hintergrund

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 [765]. Vier asymptomatische Metastasen (bei 157 Patienten) wurden bei regelmäßig wiederholten Thoraxaufnahmen entdeckt, wovon drei isoliert waren und operiert werden konnten. Nur einer dieser Patienten überlebte den Beobachtungszeitraum. In der Gruppe der Patienten ohne regelhaftes Röntgen des Thorax wurden vier isolierte Metastasen der Lunge nachgewiesen, wovon eine operiert wurde, ohne dass der Patient längerfristig überlebte [765]. In einer weiteren Studie wurden 12 mit potenziell kurativ angehbaren Lungenmetastasen (0,9%) von insgesamt 1356 Patienten durch diesen Test entdeckt [786]. Die meisten übrigen Studien sind Fallserien ohne Vergleichsgruppe [775]. Es kann aufgrund dieser Datenlage keine Empfehlung für regelhafte Röntgen-Thoraxuntersuchungen gegeben werden [774]. 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 Rönt-

genuntersuchung des Thorax Bestandteil des Nachsorgeprogramms sein sollte.

Endoskopische Verfahren

Empfehlung

Die Koloskopie ist geeignet, Lokalrezidive oder Zweitumoren 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: 2b, starker Konsens.

Empfehlung

Die Sigmoidoskopie ist geeignet, Lokalrezidive und Zweitumoren 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.

Empfehlung

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 Kolonografie und PET

Kolonkontrasteinlauf, virtuelle Kolonografie und PET haben in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 5, starker Konsens.

Hintergrund

Die Koloskopie ist eine invasive Untersuchung, die Kosten und Komplikationen (0,2% Perforationen) 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 [747]. 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 [747].

Von 1247 intensiv nachgesorgten Patienten erlitten 44% ein Rezidiv [787]. 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 [787].

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 1 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% [788]. 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 [765]. In der intensiv nachgesorgten Gruppe wurden dadurch zusätzlich 505 Koloskopien und 24 Kolonkontrasteinläufe durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurde 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 fünf und in der zweiten Gruppe drei Karzinome [765]. Nur ein Patient in der letzteren Gruppe war asymptomatisch, sodass nur einer von 167 Patienten 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 [770]. 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 [789]. 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 [789, 790]. In ähnlicher Weise waren nach Entfernung von Polypen dreijährige Intervalle zwischen den Koloskopien gleich wirksam wie jährliche Kontrollen [791].

Bei der endoskopischen Nachsorge muss zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen unterschieden werden, da die Rate an Lokalrezidiven beim Rektumkarzinom wesentlich höher ist [476, 744, 748–750].

Dies gilt insbesondere dann, wenn keine total mesorektale Exzision [476, 750] bzw. neoadjuvante oder adjuvante [138, 792] Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Ein kurativ angehbares lokoregionäres Rezidiv fand sich in einer retrospektiven Studie nur bei 3,8% (37 von 978) aller RO-operierten Rektumkarzinome [749], sodass 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 [138]. Nachfolgende Koloskopien sollten erstmals nach 3 Jahren und bei einem unauffälligen Befund alle 5 Jahre erfolgen [138].

VIII.4. 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 [793]. Dies gilt auch für das Rektumkarzinom, obwohl bei dieser Tumorklassifikation auch später noch lokoregionäre Rezidive beob-

achtet wurden [749]. Dies rechtfertigt jedoch nicht, die Nachsorge über das 5. postoperative Jahr hinaus auszudehnen.

In den meisten Studien wurden die Nachsorgeintervalle im 1. und 2. postoperativen Jahr mit 3 Monaten kürzer gehalten als in den darauffolgenden Jahren [761, 762, 764, 765]. 3-monatliche Intervalle erwiesen sich in einer Studie bei ansonsten gleichen Untersuchungsmethoden besser als Kontrollen in 6-monatlichen Abständen [764]. Allerdings erhielten die Patienten in der 3-monatlich nachgesorgten Gruppe jährlich noch zusätzlich ein CT, das sich in einer anderen Studie in der Nachsorge jedoch als nutzlos erwies [765]. 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.

VIII.5. Altersbegrenzung der Nachsorge

In kontrollierten Studien zur Nachsorge wurden Patienten bis 87 Jahre [761 – 766] 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.

VIII.6. Sonderfälle

Empfehlung

Nach lokaler Abtragung eines pT1-Low-Risk-Karzinoms sollten lokale endoskopische Befundkontrollen nach 6, 24 und 60 Monaten erfolgen (siehe auch IV.4.).

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Empfehlung

Nach palliativer Tumoresektion (R2-Resektion) sind programmierte Nachsorgeuntersuchungen nicht erforderlich.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.

Empfehlung

Bei Patienten mit einem Karzinom bei HNPCC sind nach Hemikolektomie koloskopische Untersuchungen und nach subtotaler Kolonrektomie rektoskopische Untersuchungen in jährlichen Intervallen angezeigt (s. auch III.2.5.3).

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

Empfehlung

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom bei familiärer Adenomatosis coli (FAP) sollten nach Anlage eines Ileum-Pouches jährlich eine Pouchoskopie durchgeführt werden (s. auch III.2.5.1).

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

Empfehlung

Nach Ileorektostomie ist die Rektoskopie in halbjährlichen Abständen erforderlich (s. auch III.2.5.1).

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2a.

VIII.7. Rehabilitation nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms

Auftrag der Rehabilitation ist 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.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 5.

Hintergrund

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. Eine psychosoziale Beratung und gegebenenfalls Betreuung ist wünschenswert bei Problemen der psychischen Verarbeitung des Tumorleidens, bei Therapiefolgen, bei sozialen Anpassungsstörungen sowie bei der beruflichen Wiedereingliederung [771, 794, 795].

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) [178, 179]:

1. mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoz. Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel [Ureter/Nierenbecken]).
2. mindestens 2 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 [180]:

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 Jahren diagnostiziert, das Adenom < 40 Jahren,
4. Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom, diagnostiziert im Alter < 45 Jahren,
5. Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom mit einem undifferenzierten (solid/cribiformen) Zelltyp in der Histopathologie, diagnostiziert im Alter < 45 Jahren.

Anlage 3

▼
Überarbeitete Bethesda-Kriterien [181]
Tumoren von Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sollten auf eine Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden:

1. Diagnose eines KRKs 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 KRKs vor dem 60. LJ mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom),
4. Diagnose eines KRKs bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. LJ,
5. Diagnose eines KRKs bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, unabhängig vom Alter.

Anlage 4

Tab. Anlage 4 Teilnehmer der Konsensuskonferenz 2004.²⁵

Teilnehmer der Konsensuskonferenz 2004					
Prof. Dr. H. H. Abholz ²	Düsseldorf	DEGAM	Prof. Dr. H. Lochs	Berlin	DGVS
Prof. Dr. G. Adler	Ulm	DGVS	Dr. C. Maar	München	Felix-Burda-Stiftung
Dr. L. Altenhofen	Köln	ZI	Prof. Dr. M. Manns	Hannover	DGVS
Prof. Dr. W. O. Bechstein	Frankfurt	DGC/DGVC	Dr. G. Mauer	Berlin	KBV/ZI
Prof. Dr. H. Becker	Göttingen	DGVS	B. Metzinger ²	Bergisch-Gladbach	IKK Bundesverband
Prof. Dr. H. J. Brambs	Ulm	DRG	PD Dr. G. Möslein	Düsseldorf	DGC/DGVC
Prof. Dr. W. Budach	Tübingen	DEGRO	Prof. Dr. J. Mössner	Leipzig	DGVS
Prof. Dr. R. Büttner	Bonn	DGP	Prof. Dr. H. Neuhaus	Düsseldorf	DGVS
Prof. Dr. M. Classen	München	DGVS	PD Dr. J. Ockenga	Berlin	DGVS
Dr. M. Dürsch	Erlangen	DGC	Dr. F. Overkamp	Recklinghausen	DGHO
Prof. Dr. J. Dunst	Halle	DEGRO	Prof. Dr. J. Pausch	Kassel	DGP/DGVS
Dr. A. Eickhoff	Ludwigshafen	DGVS	Prof. Dr. S. Petrasch	Duisburg	DGVS/DGHO
Prof. Dr. A. Encke	Frankfurt	AWMF	Dr. G. Pommer	Oldenburg	DGVS/DGCP
Prof. Dr. G. Englert	Freising	ILCO	Prof. Dr. R. Porschen	Tübingen	DGVS
Prof. Dr. J. Epplen	Bochum	DGHG	Dr. C. Pox	Bochum	DGVS
Prof. Dr. S. Feuerbach	Regensburg	DRG	Prof. Dr. P. Propping	Bonn	DGHG/DGH
Dr. C. Fibbe	Hamburg	DGVS	Prof. Dr. H. R. Raab	Oldenburg	DGC/DGVC
Prof. Dr. W. Fischbach	Aschaffenburg	DGVS	Dr. P. Reichert	Berlin	DGHO
Prof. Dr. W. Fleig	Halle	DGVS	Dr. B. Reingruber	Erlangen	DGC
Prof. Dr. I. Flenker	Dortmund	ÄK Münster	Dr. M. Reiser	Bochum	DGVS
Prof. Dr. U. Fölsch	Kiel	DGIM	Prof. Dr. J. F. Riemann	Ludwigshafen	DGVS
Prof. Dr. P. Frühmorgen	Ludwigsburg	DGVS	Prof. Dr. M. Rothmund	Marburg	DGC/DGCV
Prof. Dr. H. Gabbert	Düsseldorf	DGP	Prof. Dr. J. Rüschoff	Kassel	DGP
Dr. D. Galandi	Freiburg		Prof. Dr. R. Sauer	Erlangen	DEGRO
Dr. B. Gibis	Berlin	KBV/ZI	Prof. Dr. T. Sauerbruch	Bonn	DGVS
PD Dr. U. Graeven	Bochum	DGVS/DGHO	Prof. Dr. W. Scheppach	Würzburg	DGVS
PD Dr. S. Hahn	Bochum		Prof. Dr. W. Schmiegel	Bochum	DGVS/DKH
M. Haß	Freising	ILCO	Prof. Dr. W. Schmitt	München	DGVS
Prof. Dr. S. Hegewisch-Becker	Hamburg	DGHO	Prof. Dr. H. J. Schmoll	Halle	DGHO
PD Dr. M. Heike	Dortmund	DGHO	Prof. Dr. J. Schölmerich	Regensburg	DGVS
Prof. Dr. W. Hinkelbein	Berlin	DRG	Dr. K. Schulmann	Bochum	DGVS
Dr. S. Hoecht	Berlin	DEGRO	Prof. Dr. S. Seeber	Essen	DGHO
Prof. Dr. R. D. Hofheinz	Mannheim	DGHO	Prof. Dr. H. K. Selbmann	Tübingen	Institut für Medizinische
Prof. Dr. W. Hohenberger	Erlangen	DGC/DGVC/ DKH			Informationsverarbeitung

Tab. Anlage 4 (Fortsetzung)

Teilnehmer der Konsensuskonferenz 2004					
Prof. Dr. A. Holstege	Landshut	DGVS	Prof. Dr. A. Sieg	Östringen	DGVS
Dr. D. Hüppe	Herne	DGVS	Prof. Dr. E. Stange	Stuttgart	DGVS
Prof. Dr. K. W. Jauch	München	DGC	U. Steder-Neukamm	Leverkusen	DCCV e. V.
Prof. Dr. T. Junginger	Mainz	DGC/DGVC	Dr. M. Steiner	Ihringen	Berufsverband der
Prof. Dr. Th. Kirchner	Erlangen	DGP			Frauenärzte e. V.
PD Dr. G. Kleber	Aalen	DGVS	Dr. M. Strauch	München	DGVS/BDI
Prof. Dr. Ch. Köhne	Dresden	DGHO	PD Dr. D. Strumberg	Essen	DGHO
Dr. I. Kopp	Marburg	AWMF/DGC	PD Dr. U. Vanhoefer	Essen	DGHO
K. D. Kossow ²⁵	Köln	BV /Allgemeinärzte Deutschlands	PD Dr. M. Vieth	Magdeburg	DGP
PD Dr. S. Kubicka	Hannover	DGVS	Prof. Dr. T. Vogl	Frankfurt	DRG
Dr. T. Kühbacher	Kiel	DGVS	Prof. Dr. C. Wagener	Hamburg	DGKC
PD Dr. F. Kullmann	Regensburg	DGVS	PD Dr. J. Weitz	Heidelberg	DGVS/DGC
Dr. E. Kunstmann	Bochum	DGVS	Prof. Dr. H. Wilke	Essen	DGHO
Dr. P. Langer	Marburg	DGC	Prof. Dr. C. Wittekind	Leipzig	DGP
Prof. Dr. P. Layer	Hamburg	DGVS	Prof. Dr. N. Zamboglou	Offenbach	DEGRO
Prof. Dr. T. Lehnert	Heidelberg	DGC/DGVC	Prof. Dr. M. Zeitz	Homburg	DGVS/DGC
Prof. Dr. S. Liebe	Rostock	DGVS			

²⁵ Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGC); Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie (DGVC); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (DGHG); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGKP); Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und

Anlage 5

Tab. Anlage 5 Arbeitsgruppe IV – Koordinatoren und Mitglieder 2007/2008.

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

Anlage 6

Tab. Anlage 6 Arbeitsgruppe VI – Koordinatoren und Mitglieder 2007/2008.

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

Anlage 7

Tab. Anlage 7 Arbeitsgruppe VII – Koordinatoren und Mitglieder 2007/2008

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

Literatur

- Schmiegel W et al. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge bei Risikopatienten – Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 49–76
- Schmiegel W et al. S3-Guidelines Conference „Colorectal Carcinoma“ 2004. *Z Gastroenterol* 2004; 42 (10): 1129–1177
- Lubin F et al. Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6 (2): 79–85
- Giacosa A et al. Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8 (Suppl 1): S53–S60
- Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132 (11 Suppl): 3456S–3464S
- Terry MB et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (7): 622–629
- Lee IM. Physical activity and cancer prevention – data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35 (11): 1823–1827
- Wei EK et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 108 (3): 433–442
- Martinez ME et al. Physical activity, body mass index, and prostaglandin E2 levels in rectal mucosa. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (11): 950–953
- Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31 (4): 925–943
- Giovannucci E. Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12 (2): 173–182
- Terry MB, Neugut AI. Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (10): 903–910
- Almendingen K et al. Smoking and colorectal adenomas: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9 (3): 193–203
- Chao A et al. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (23): 1888–1896
- Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 (7): 725–731
- Reid ME et al. Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (10): 1006–1011
- Bingham SA 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 (9368): 1496–1501
- Peters U et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361 (9368): 1491–1495
- Terry P et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (7): 525–533
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *American College of Gastroenterology. Gastroenterology* 2000; 118 (6): 1233–1234
- Fuchs CS et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340: 169–176
- Almendingen 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 (5): 395–406
- Deneo-Pellegrini H et al. Plant foods and differences between colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11 (4): 369–375
- Evans RC et al. Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis. *Gastroenterology* 2002; 122 (7): 1784–1792
- Ghadirian P et al. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer* 1997; 80: 858–864
- Normen AL et al. Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2001; 74 (1): 141–148
- Fung T et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med* 2003; 163 (3): 309–314
- Norat T et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2002; 98 (2): 241–256
- Voskuil DW 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 (17): 2300–2308
- Yoon H 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 (3): 151–164
- Zhang B et al. A case-control study on risk of changing food consumption for colorectal cancer. *Cancer Invest* 2002; 20 (4): 458–463
- Takeshita T 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 (6): 366–371
- Fuchs CS et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (3): 227–234
- 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 (6): 861–867
- Tiemersma EW et al. Alcohol consumption, alcohol dehydrogenase 3 polymorphism, and colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (5): 419–425

Schmiegel W et al. S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“... *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1–73

- 36 *Busstra MC et al.* Tissue levels of fish fatty acids and risk of colorectal adenomas: a case-control study (Netherlands). *Cancer Causes Control* 2003; 14 (3): 269–276
- 37 *Schloss I et al.* Dietary factors associated with a low risk of colon cancer in coloured west coast fishermen. *S Afr Med J* 1997; 87 (2): 152–158
- 38 *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 (4): 469–473
- 39 *Konings EJ et al.* Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002; 95 (7): 1421–1433
- 40 *Wu K et al.* Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (6): 437–446
- 41 *Baron JA et al.* Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (1): 57–62
- 42 *Giovannucci E et al.* Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the nurses' health study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517–524
- 43 *La Vecchia C et al.* Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102 (5): 545–547
- 44 *Fairfield KM, Fletcher RH.* Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *Jama* 2002; 287 (23): 3116–3126
- 45 *Malila N 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 (7): 615–621
- 46 *Bostick RM et al.* Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993; 53 (18): 4230–4237
- 47 *Wu K 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 (11): 1298–1304
- 48 *Clark LC, Cantor KP, Allaway WH.* Selenium in forage crops and cancer mortality in US counties. *Arch Environ Health* 1991; 46 (1): 37–42
- 49 *Clark LC 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 (24): 1957–1963
- 50 *Early DS et al.* Selenoprotein levels in patients with colorectal adenomas and cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (3): 745–748
- 51 *Chan AT et al.* A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004; 140 (3): 157–166
- 52 *Sturmer T et al.* Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 128 (9): 713–720
- 53 *Franceschi S, La Vecchia C.* Oral contraceptives and colorectal tumors. A review of epidemiologic studies. *Contraception* 1998; 58 (6): 335–343
- 54 *Nanda K et al.* Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93 (5 Pt 2): 880–888
- 55 *Priharto N 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 (4): 443–447
- 56 *Nelson HD et al.* Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *Jama* 2002; 288 (7): 872–881
- 57 *Birkner BR.* Evidence-based prevention of colorectal carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (49): 2598–2603
- 58 *Winawer SJ et al.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112 (2): 594–642
- 59 *Imperiale TF et al.* Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346 (23): 1781–1785
- 60 *Stevens T, Burke CA.* Colonoscopy screening in the elderly: when to stop? *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (8): 1881–1885
- 61 *Kirchgatterer A et al.* Colonoscopy and sigmoidoscopy in patients aged eighty years or older. *Z Gastroenterol* 2002; 40 (12): 951–956
- 62 *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 (32): 414–418
- 63 *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 (12): 711–713
- 64 *Ahlquist DA et al.* Patterns of occult bleeding in asymptomatic colorectal cancer. *Cancer* 1989; 63 (9): 1826–1830
- 65 *Macrae FA, St John DJ.* Relationship between patterns of bleeding and hemocult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982; 82: 891–898
- 66 *Greegor DH.* Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. *Cancer* 1971; 28: 131–134
- 67 *Hardcastle JD et al.* Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348 (9040): 1472–1477
- 68 *Kronborg O et al.* Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348 (9040): 1467–1471
- 69 *Mandel JS et al.* Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328 (19): 1365–1371
- 70 *Towler B et al.* A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult. *Bmj* 1998; 317 (7158): 559–565
- 71 *Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C.* A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50 (1): 29–32
- 72 *Mandel JS et al.* Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (5): 434–437
- 73 *Scholefield JH et al.* Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50 (6): 840–844
- 74 *Levin B, Hess K, Johnson C.* Screening for colorectal cancer. A comparison of 3 fecal occult blood tests. *Arch Intern Med* 1997; 157 (9): 970–976
- 75 *Gnauck R, Macrae FA, Fleisher M.* How to perform the fecal occult blood test. *CA Cancer J Clin* 1984; 34: 134–147
- 76 *Jaffe RM et al.* False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med* 1975; 83 (6): 824–826
- 77 *Macrae FA et al.* Optimal dietary conditions for hemocult testing. *Gastroenterology* 1982; 82 (5 Pt 1): 899–903
- 78 *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 (4): 756–760
- 79 *Pignone M et al.* Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; 4 (4): 150–156
- 80 *Mandel JS et al.* The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343 (22): 1603–1607
- 81 *Allison JE et al.* A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334 (3): 155–159
- 82 *Greenberg PD et al.* A prospective multicenter evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (5): 1331–1338
- 83 *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 (2): 111–114
- 84 *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 (1): 46–52
- 85 *Young GP 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 (10): 2499–2507
- 86 *Limburg PJ et al.* Prospective evaluation of fecal calprotectin as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (10): 2299–2305
- 87 *Hardt PD 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 (2A): 851–853
- 88 *Traverso G et al.* Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002; 346 (5): 311–20
- 89 *Ahlquist DA et al.* Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119 (5): 1219–1227
- 90 *Dong SM et al.* Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (11): 858–865

- 91 *Tagore KS et al.* Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3 (1): 47–53
- 92 *Winawer SJ et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329 (27): 1977–1981
- 93 *Citarda F et al.* Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48 (6): 812–815
- 94 *Muller AD, Sonnenberg A.* Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995; 155 (16): 1741–1748
- 95 *Newcomb PA et al.* Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (20): 1572–1755
- 96 *Selby JV et al.* A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326 (10): 653–657
- 97 *Atkin W et al.* Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9314): 1291–1300
- 98 *Prorok PC et al.* Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21 (6 Suppl): 273S–309S
- 99 *Segnan N et al.* Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of “once-only sigmoidoscopy” – SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (23): 1763–1772
- 100 *Thiis-Evensen E et al.* Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I.* *Scand J Gastroenterol* 1999; 34 (4): 414–420
- 101 *Berry DP 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 (9): 1274–1276
- 102 *Rasmussen M et al.* Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34 (1): 73–78
- 103 *Verne JE 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 (7152): 182–185
- 104 *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 (12): 904–910
- 105 *Newcomb PA et al.* Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (8): 622–625
- 106 *Schoen RE et al.* Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *Jama* 2003; 290 (1): 41–48
- 107 *Winawer SJ et al.* Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (16): 1311–1318
- 108 *Lieberman DA, Weiss DG.* One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 555–560 (EBM-Grad: III b)
- 109 *Gondal G 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 (6): 635–642
- 110 *Imperiale TF et al.* Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 169–174 (EBM-Grad: III b)
- 111 *Lieberman DA et al.* Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 162–168
- 112 *Brenner H et al.* Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer* 2001; 85 (7): 972–976
- 113 *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
- 114 *Rex DK et al.* Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112 (1): 24–28
- 115 *Rex DK et al.* 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons (see comment). *Gastroenterology* 1996; 111 (5): 1178–1181
- 116 *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 (3): 309–313
- 117 *Pappalardo G et al.* Magnetic resonance colonography versus conventional colonoscopy for the detection of colonic endoluminal lesions. *Gastroenterology* 2000; 119 (2): 300–304
- 118 *Akerkar GA et al.* Patient experience and preferences toward colon cancer screening: a comparison of virtual colonoscopy and conventional colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54 (3): 310–315
- 119 *Hawes RH.* Does virtual colonoscopy have a major role in population-based screening? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12 (1): 85–91
- 120 *Lauenstein TC, Debatin JF.* Magnetic resonance colonography with fecal tagging: an innovative approach without bowel cleansing. *Top Magn Reson Imaging* 2002; 13 (6): 435–444
- 121 *Debatin JF, Lauenstein TC.* Virtual magnetic resonance colonography. *Gut* 2003; 52 (Suppl 4): iv17–iv22
- 122 *Johnson CD et al.* Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 311–319
- 123 *Pickhardt PJ et al.* Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349 (23): 2191–2200 (EBM-Grad: I b)
- 124 *Sosna J et al.* CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *Am J Roentgenol* 2003; 181 (6): 1593–1298
- 125 *Frazier AL et al.* Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *Jama* 2000; 284 (15): 1954–1961
- 126 *Geul KW et al.* Prevention of colorectal cancer. Costs and effectiveness of sigmoidoscopy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 223: 79–87
- 127 *Inadomi JM.* Update on the cost-effectiveness of screening for colorectal neoplasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 29: 44–50
- 128 *Khandker RK 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 (3): 799–810
- 129 *McGrath JS, Ponich TP, Gregor JC.* Screening for colorectal cancer: the cost to find an advanced adenoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (11): 2902–2907
- 130 *Norum J.* Prevention of colorectal cancer: a cost-effectiveness approach to a screening model employing sigmoidoscopy. *Ann Oncol* 1998; 9 (6): 613–618
- 131 *Pignone M et al.* Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137 (2): 96–104
- 132 *Sonnenberg A, Delco F.* Cost-effectiveness of a single colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Arch Intern Med* 2002; 162 (2): 163–168
- 133 *Vijan S et al.* Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med* 2001; 111 (8): 593–601
- 134 *Andrieu N et al.* Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003; 39 (13): 1904–1911
- 135 *Johns LE, Houlston RS.* A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (10): 2992–3003
- 136 *Lichtenstein P 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 (2): 78–85
- 137 *Slattery ML et al.* Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control* 2003; 14 (9): 879–887
- 138 *Winawer S et al.* Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124 (2): 544–60
- 139 *Bonelli L 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 (4): 513–517
- 140 *Fuchs CS et al.* A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331 (25): 1669–74
- 141 *Guillem JG et al.* Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (9): 1004–7
- 142 *Guillem JG et al.* Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (6): 523–529
- 143 *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 (1): 124–129

- 144 Rozen P *et al.* Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. *Cancer* 1987; 60 (2): 248–254
- 145 Sondergaard JO, Bulow S, Lyng E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 1991; 47 (2): 202–206
- 146 St John DJ *et al.* Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Int Med* 1993; 118 (10): 785–790
- 147 Hall NR *et al.* Hereditary susceptibility to colorectal cancer. Relatives of early onset cases are particularly at risk. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (7): 739–743
- 148 Hunt LM *et al.* Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 1998; 42 (1): 71–75
- 149 Winawer SJ *et al.* Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334 (2): 82–87
- 150 Ahsan H *et al.* Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128 (11): 900–905
- 151 Nakama H *et al.* Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36 (16): 2111–2114
- 152 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 (5): 747–751
- 153 Winawer SJ *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 (6): 789–795
- 154 Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326 (10): 658–662
- 155 Otchy DP *et al.* Metachronous colon cancer in persons who have had a large adenomatous polyp. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (3): 448–454
- 156 van Stolck RU *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 (1): 13–18
- 157 Noshirwani KC *et al.* Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 433–437
- 158 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 (10): 777–781
- 159 Avidan B *et al.* New occurrence and recurrence of neoplasms within 5 years of a screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (6): 1524–1529
- 160 Bertario L *et al.* Predictors of metachronous colorectal neoplasms in sporadic adenoma patients. *Int J Cancer* 2003; 105 (1): 82–87
- 161 Chen CD *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 (12): 1866–1873
- 162 Bensen S *et al.* The colonoscopic miss rate and true one-year recurrence of colorectal neoplastic polyps. Polyp Prevention Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (1): 194–199
- 163 Liljegren A *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 (8): 1140–1147
- 164 Baron JA *et al.* Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (10): 717–722
- 165 Karnes WE. Epidemiology and etiology of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Current opinion in Gastroenterology* 1994; 10: 19–26
- 166 Sandler RS *et al.* A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 883–890
- 167 Burt RW. Screening of patients with a positive family history of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7 (1): 65–79
- 168 Gilbert JM *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 (6): 415–419
- 169 Syrigos KN *et al.* Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (5): 439–443
- 170 Bradshaw N *et al.* Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut* 2003; 52 (12): 1748–1751
- 171 Bekanntmachungen der Bundesärztekammer: Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dt Ärztebl* 2003; 100 (19): A1297–A1305
- 172 Foulkes WD. A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *QJM* 1995; 88 (12): 853–863
- 173 Lynch HT *et al.* Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76 (12): 2427–2433
- 174 Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare. *Am J Hum Genet* 1998; 62 (6): 1288–1289
- 175 Soravia C *et al.* Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1290–1301
- 176 Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (1): 127–134; discussion 134–136
- 177 Cao Y *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 (7): 1822–1827
- 178 Vasen HF *et al.* The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34 (5): 424–425
- 179 Vasen HF *et al.* New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116 (6): 1453–1456
- 180 Rodriguez-Bigas MA *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (23): 1758–1762
- 181 Umar A *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (4): 261–268
- 182 Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71 (3): 677–685
- 183 Vasen HF *et al.* The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14 (4B): 1675–1678
- 184 Aarnio M *et al.* Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74 (5): 551–555
- 185 Rodriguez-Bigas MA *et al.* Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. *Cancer* 1998; 83 (2): 240–244
- 186 Sijmons RH *et al.* Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160 (2): 466–470
- 187 Aarnio M *et al.* Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81 (2): 214–218
- 188 Vasen HF *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 (20): 4074–4080
- 189 Aarnio M *et al.* Life-time risk of different cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64 (6): 430–433
- 190 Vasen HF *et al.* The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Int J Cancer* 1996; 65 (4): 422–425
- 191 Kruse R *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 (1): 63–70
- 192 Reid JD. Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. *Jama* 1974; 229 (7): 833–834
- 193 Burdick D, Prior JT. Peutz-Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up. *Cancer* 1982; 50 (10): 2139–2146
- 194 Giardiello FM *et al.* Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316 (24): 1511–1514
- 195 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 (6): 1535–1540
- 196 Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30 (11): 1588–1590

- 197 *Hizawa K et al.* Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 953–957
- 198 *Boardman LA et al.* Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128 (11): 896–899
- 199 *Giardiello FM et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119 (6): 1447–1453
- 200 *Watanabe A et al.* Familial juvenile polyposis of the stomach. *Gastroenterology* 1979; 77 (1): 148–151
- 201 *Jass JR et al.* Juvenile polyposis – a precancerous condition. *Histopathology* 1988; 13 (6): 619–630
- 202 *Sassatelli R et al.* Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. *Gastroenterology* 1993; 104 (3): 910–915
- 203 *Coburn MC et al.* Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol* 1995; 2 (5): 386–391
- 204 *Desai DC et al.* Juvenile polyposis. *Br J Surg* 1995; 82 (1): 14–17
- 205 *Jeevaratnam P et al.* Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. *J Pathol* 1996; 179 (1): 20–25
- 206 *Leggett BA et al.* Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (2): 177–184
- 207 *Renaut AJ, Douglas PR, Newstead GL.* Hyperplastic polyposis of the colon and rectum. *Colorectal Dis* 2002; 4 (3): 213–215
- 208 *Jaeger EE et al.* An ancestral Ashkenazi haplotype at the HMPS/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (5): 1261–1267
- 209 *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 (10): 2317–2320
- 210 *Church JM et al.* Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (7): 887–889
- 211 *King JE et al.* Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (1): 57–67
- 212 *Bertario L 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 (3): 225–234
- 213 *Galle TS, Juel K, Bulow S.* Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34 (8): 808–812
- 214 *Heiskanen I, Luostarinen T, Jarvinen HJ.* Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 (12): 1284–1287
- 215 *Vasen HF 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 (2): 231–235
- 216 *Bulow S.* Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52 (5): 742–746
- 217 *Ficari F et al.* APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Cancer* 2000; 82 (2): 348–353
- 218 *Bulow S.* Clinical features in familial polyposis coli. Results of the Danish Polyposis Register. *Dis Colon Rectum* 1986; 29 (2): 102–107
- 219 *De Cosse JJ et al.* Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992; 79 (12): 1372–1375
- 220 *Nyam DC et al.* Ileal pouch-anal canal anastomosis for familial adenomatous polyposis: early and late results. *Ann Surg* 1997; 226 (4): 514–519; discussion 519–521
- 221 *Parc YR et al.* Familial adenomatous polyposis: results after ileal pouch-anal anastomosis in teenagers. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (7): 893–898; discussion 898–902
- 222 *Van Duijvendijk P 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 (5): 590–596
- 223 *Church J 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 (9): 1175–1181
- 224 *Giardiello FM et al.* Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328 (18): 1313–1316
- 225 *Labayle D et al.* Sulindac in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1994; 343 (8894): 417–418
- 226 *Winde G 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 (8): 813–830
- 227 *Cruz-Correa M et al.* Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122 (3): 641–645
- 228 *Giardiello FM et al.* Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346 (14): 1054–1059
- 229 *Levy R.* Sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2002; 347 (8): 615
- 230 *Steinbach G et al.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342 (26): 1946–1952
- 231 *Spigelman AD et al.* Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2 (8666): 783–785
- 232 *Church JM et al.* Gastrointestinal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (12): 1170–1173
- 233 *de Vos tot Nederveen Cappel WH et al.* Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90 (6): 705–710
- 234 *Burke CA 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 (3 Pt 1): 358–364
- 235 *Matsumoto T et al.* Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (6): 1557–1562
- 236 *Moozar KL et al.* Slow progression of periampullary neoplasia in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6 (6): 831–837; discussion 837
- 237 *Saurin JC 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 (3): 342–347
- 238 *Saurin JC et al.* Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; 22 (3): 493–498
- 239 *Vasen HF et al.* Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997; 40: 716–719
- 240 *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 (2): 63–75
- 241 *Groves CJ et al.* Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50 (5): 636–641
- 242 *Norton ID et al.* Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (2): 239–243
- 243 *Kalady MF et al.* Pancreas-preserving duodenectomy in the management of duodenal familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6 (1): 82–87
- 244 *Heiskanen I, Kellokumpu I, Jarvinen H.* Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999; 31 (6): 412–416
- 245 *Fenton PA et al.* Cribriform variant papillary thyroid cancer: a characteristic of familial adenomatous polyposis. *Thyroid* 2001; 11 (2): 193–197
- 246 *Lynch HT et al.* Familial adenomatous polyposis and extracolonic cancer. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (11): 2325–2332
- 247 *Harach HR.* Familial adenomatous polyposis associated with sporadic MEN 1 and thyroid carcinoma related to APC mutation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27 (3): 412–413
- 248 *Truta B et al.* Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer* 2003; 2 (2): 95–99
- 249 *Soravia C et al.* Desmoid disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (3): 363–369

- 250 Bertario L et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003; 21 (9): 1698–1707
- 251 Hughes LJ, Michels VV. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet* 1992; 43 (6): 1023–1025
- 252 Thomas D et al. Familial hepatoblastoma and APC gene mutations: renewed call for molecular research. *Eur J Cancer* 2003; 39 (15): 2200–2204
- 253 Matsuo S 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 (11): 1020–1023
- 254 Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003; 2 (1): 43–55
- 255 Leggett BA 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 (4): 518–521
- 256 Zwick A et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997; 113 (2): 659–663
- 257 Hofgartner WT et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (8): 2275–2281
- 258 Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mut* 1997; 10: 89–99
- 259 Jarvinen HJ et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118 (5): 829–834
- 260 de Vos tot Nederveen Cappel WH et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (12): 1588–1594
- 261 Renkonen-Sinisalo L et al. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000; 24 (2): 137–142
- 262 Dove-Edwin I 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 (6): 1708–1712
- 263 Kremer C, Barik S, Duffy S. Flexible outpatient hysteroscopy without anaesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (6): 672–676
- 264 Lynch HT et al. Hereditary Factors in Gynecologic Cancer. *Oncologist* 1998; 3 (5): 319–338
- 265 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 919–932
- 266 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 (8): 1772–1773; author reply 1773–1774
- 267 Boks DE et al. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102 (2): 198–200
- 268 Renkonen-Sinisalo L et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (5): 574–577
- 269 Gyde SN et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29 (2): 206–217
- 270 Ekbohm A et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323 (18): 1228–1233
- 271 Connell WR et al. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35 (10): 1419–1423
- 272 Loftus Jr EV et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996; 110 (2): 432–440
- 273 Marchesa P et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (8): 1285–1288
- 274 Nuako KW et al. Primary sclerosing cholangitis and colorectal carcinoma in patients with chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Cancer* 1998; 82 (5): 822–826
- 275 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48 (4): 526–535
- 276 Langholz E et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103 (5): 1444–1451
- 277 Soetikno RM et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (1): 48–54
- 278 Nuako KW et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115 (5): 1079–1083
- 279 Eaden J et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (2): 145–153
- 280 Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma and colitis-associated intraepithelial neoplasia: a difficult differential diagnosis. *Pathologie* 2003; 24 (1): 36–43
- 281 Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours Lyon: IARC Press, 2000
- 282 Greenstein AJ et al. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1981; 48 (12): 2742–2745
- 283 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 (2): 146–150
- 284 Ekbohm A et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357–359
- 285 Persson PG et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994; 107 (6): 1675–1679
- 286 Bernstein CN et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91 (4): 854–862
- 287 Gillen CD et al. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994; 35 (5): 651–655
- 288 Stefansson T et al. Cancers among patients diagnosed as having diverticular disease of the colon. *Eur J Surg* 1995; 161 (10): 755–760
- 289 Vider BZ et al. Evidence for the involvement of the Wnt 2 gene in human colorectal cancer. *Oncogene* 1996; 12 (1): 153–158
- 290 Bohr J et al. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39 (96): 846–851
- 291 Pinczowski D et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107 (1): 117–120
- 292 Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (1): 44–48
- 293 Moody GA 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 (12): 1179–1183
- 294 Pardi DS et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124 (4): 889–893
- 295 Lashner BA et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112 (1): 29–32
- 296 Choi PM et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105 (2): 418–424
- 297 Connell WR et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107 (4): 934–944
- 298 Karlen P et al. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42 (5): 711–714
- 299 Rubin CE et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103 (5): 1611–1620
- 300 Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343 (8889): 71–74
- 301 Ullman TA et al. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (4): 922–927
- 302 Ullman T et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125 (5): 1311–1319
- 303 Befrits R et al. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (5): 615–620
- 304 Dixon MF et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988; 13 (4): 385–397

- 305 Eaden J et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001; 194 (2): 152–157
- 306 Engelskjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117 (6): 1288–1294; discussion 1488–1491
- 307 Rubin PH et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117 (6): 1295–1300
- 308 Duff SE et al. Dysplasia in the ileoanal pouch. *Colorectal Dis* 2002; 4 (6): 420–429
- 309 Herline AJ et al. Is routine pouch surveillance for dysplasia indicated for ileoanal pouches? *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (2): 156–159
- 310 Thompson-Fawcett MW et al. Risk of dysplasia in long-term ileal pouches and pouches with chronic pouchitis. *Gastroenterology* 2001; 121 (2): 275–281
- 311 Provenzale D et al. Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis? A decision analysis. *Gastroenterology* 1995; 109 (4): 1188–1196
- 312 Kiesslich R et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124 (4): 880–888 (EBM-Grad: I b)
- 313 Rex DK et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (6): 1296–1308
- 314 Barclay RL et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2533–2541 (EBM-Grad: II b)
- 315 Simmons DT et al. Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (6): 965–971 (EBM-Grad: III b)
- 316 Lieberman D. A call to action – measuring the quality of colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2588–2589
- 317 Robertson DJ et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005; 129 (1): 34–41 (EBM-Grad: III b)
- 318 Hosokawa O et al. Invasive colorectal cancer detected up to 3 years after a colonoscopy negative for cancer. *Endoscopy* 2003; 35 (6): 506–510 (EBM-Grad: III b)
- 319 Bressler B et al. Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2004; 127 (2): 452–456 (EBM-Grad: III b)
- 320 Leaper M et al. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36 (6): 499–503 (EBM-Grad: III b)
- 321 Pabby A et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61 (3): 385–391 (EBM-Grad: III b)
- 322 Cotton PB et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *Jama* 2004; 291 (14): 1713–1719 (EBM-Grad: I b)
- 323 Rockey DC et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365 (9456): 305–311 (EBM-Grad: I b)
- 324 Halligan S et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237 (3): 893–904 (EBM-Grad: I a)
- 325 Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142 (8): 635–650 (EBM-Grad: I a)
- 326 Johnson CD et al. Comparison of the relative sensitivity of CT colonography and double-contrast barium enema for screen detection of colorectal polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (4): 314–321 (EBM-Grad: I b)
- 327 Purkayastha S et al. Magnetic resonance colonography versus colonoscopy as a diagnostic investigation for colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2005; 60 (9): 980–989 (EBM-Grad: II a)
- 328 Hartmann D et al. Colorectal polyps: detection with dark-lumen MR colonography versus conventional colonoscopy. *Radiology* 2006; 238 (1): 143–149 (EBM-Grad: II b)
- 329 Florie J et al. MR colonography with limited bowel preparation compared with optical colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Radiology* 2007; 243 (1): 122–131 (EBM-Grad: I b)
- 330 Morrin MM et al. Virtual colonoscopy: a kinder, gentler colorectal cancer screening test? *Lancet* 1999; 354 (9184): 1048–1049
- 331 Morrin MM et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (3): 303–311 (EBM-Grad: IV)
- 332 Neri E et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002; 223 (3): 615–619 (EBM-Grad: IV)
- 333 Hartmann D et al. Incomplete conventional colonoscopy: magnetic resonance colonography in the evaluation of the proximal colon. *Endoscopy* 2005; 37 (9): 816–820 (EBM-Grad: IV)
- 334 Arora A, Singh P. Colonoscopy in patients 80 years of age and older is safe, with high success rate and diagnostic yield. *Gastrointest Endosc* 2004; 60 (3): 408–413 (EBM-Grad: III b)
- 335 Karajeh MA, Sanders DS, Hurlstone DP. Colonoscopy in elderly people is a safe procedure with a high diagnostic yield: a prospective comparative study of 2000 patients. *Endoscopy* 2006; 38 (3): 226–230 (EBM-Grad: III b)
- 336 Hurlstone DP et al. The role of high-magnification-chromoscopic colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening: a prospective „back-to-back“ endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (10): 2167–2173 (EBM-Grad: II b)
- 337 Hurlstone DP et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005; 37 (12): 1186–1192 (EBM-Grad: III b)
- 338 Lee JH et al. Detection of colorectal adenomas by routine chromoendoscopy with indigocarmine. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (6): 1284–1288 (EBM-Grad: II b)
- 339 Hurlstone DP et al. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 2004; 53 (3): 376–380 (EBM-Grad: I b)
- 340 Trecca A et al. Advanced diagnostic tools: virtual colonoscopy and magnifying chromoendoscopy. *Tech Coloproctol* 2004; 8 (Suppl 2): s279–s282
- 341 Lapalus MG et al. Does chromoendoscopy with structure enhancement improve the colonoscopic adenoma detection rate? *Endoscopy* 2006; 38 (5): 444–448 (EBM-Grad: I b)
- 342 Kudo S et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24 (9): 1081–1090.
- 343 Kiesslich R et al. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33 (12): 1001–1006 (EBM-Grad: VI b)
- 344 Kudo S et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33 (4): 367–373 (EBM-Grad: III b)
- 345 Brooker JC et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (3): 333–338 (EBM-Grad: I b)
- 346 Eisen GM et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55 (6): 687–694 (EBM-Grad: IV)
- 347 Tsuda S et al. Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut* 2002; 51 (4): 550–555 (EBM-Grad: II b)
- 348 Bianco MA et al. Predictive value of magnification chromoendoscopy for diagnosing invasive neoplasia in nonpolypoid colorectal lesions and stratifying patients for endoscopic resection or surgery. *Endoscopy* 2006; 38 (5): 470–476 (EBM-Grad: IV)
- 349 Kato S et al. Magnifying colonoscopy as a non-biopsy technique for differential diagnosis of non-neoplastic and neoplastic lesions. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (9): 1416–1420 (EBM-Grad: III b)
- 350 Hurlstone DP et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. *Colorectal Dis* 2004; 6 (5): 369–375 (EBM-Grad: II b)
- 351 Hurlstone DP et al. Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004; 53 (2): 284–290 (EBM-Grad: II b)

- 352 *Chiu HM et al.* A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut* 2007; 56 (3): 373–379 (EBM-Grad: II b)
- 353 *Dekker E et al.* Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007; 39 (3): 216–221 (EBM-Grad: II b)
- 354 *Su MY et al.* Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12): 2711–2716 (EBM-Grad: IV)
- 355 *Kiesslich R et al.* Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004; 127 (3): 706–713 (EBM-Grad: IV)
- 356 *Nivatvongs S.* Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies. *Dis Colon Rectum* 1986; 29 (12): 825–830 (EBM-Grad: IV)
- 357 *Reiertsen O et al.* Complications of fiberoptic gastrointestinal endoscopy – five years' experience in a central hospital. *Endoscopy* 1987; 19 (1): 1–6 (EBM-Grad: IV)
- 358 *Waye JD, Lewis BS, Yessayan S.* Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15 (4): 347–351 (EBM-Grad: IV)
- 359 *Waye JD, Kahn O, Auerbach ME.* Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6 (2): 343–377 (EBM-Grad: IV)
- 360 *Hsieh YH et al.* Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? A prospective, comparative study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (41): 1379–1382 (EBM-Grad: I b)
- 361 *Karita M, Cantero D, Okita K.* Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (9): 1421–1423 (EBM-Grad: IV)
- 362 *Kudo S et al.* Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21 (7): 694–701
- 363 *Heldwein W et al.* The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37 (11): 1116–1122 (EBM-Grad: III b)
- 364 *Di Giorgio P et al.* Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. *Endoscopy* 2004; 36 (10): 860–863 (EBM-Grad: I b)
- 365 *Dobrowolski S et al.* Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004; 18 (6): 990–993 (EBM-Grad: I b)
- 366 *Katsinelos P et al.* Endoloop-assisted polypectomy for large pedunculated colorectal polyps. *Surg Endosc* 2006; 20 (8): 1257–1261 (EBM-Grad: IV)
- 367 *Paspatis GA et al.* A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12): 2805; quiz 2913 (EBM-Grad: I b)
- 368 *Shioji K et al.* Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57 (6): 691–694 (EBM-Grad: I b)
- 369 *Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS.* Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994; 40 (4): 458–462
- 370 *Hui AJ et al.* Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59 (1): 44–48 (EBM-Grad: IV)
- 371 *Yousfi M et al.* Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (9): 1785–1789 (EBM-Grad: III b)
- 372 *Ernst A et al.* Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006; 129 (3): 734–737 (EBM-Grad: IV)
- 373 *Hurlstone DP et al.* A prospective analysis of extended endoscopic mucosal resection for large rectal villous adenomas: an alternative technique to transanal endoscopic microsurgery. *Colorectal Dis* 2005; 7 (4): 339–344 (EBM-Grad: IV)
- 374 *Gondal G et al.* Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia. *Endoscopy* 2005; 37 (12): 1193–1197 (EBM-Grad: IV)
- 375 *Waye JD et al.* Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1988; 83 (2): 120–122
- 376 *O'Brien MJ et al.* The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98 (2): 371–379
- 377 *Nusko G et al.* Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12 (5): 267–271
- 378 *Bond JH.* Clinical relevance of the small colorectal polyp. *Endoscopy* 2001; 33 (5): 454–457
- 379 *Arumugam PJ et al.* Severe dysplastic lesions in the colon – how aggressive should we be? *Colorectal Dis* 2002; 4 (5): 345–347
- 380 *Gschwantler M et al.* High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (2): 183–188 (EBM-Grad: IV)
- 381 *Burton S et al.* Reliability of pre-operative biopsies in the histological grading of colorectal adenocarcinomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85 (1): 23–25 (EBM-Grad: IV)
- 382 *Jass JR.* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50 (1): 113–130
- 383 *Makinen MJ.* Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50 (1): 131–150
- 384 *Deinlein P et al.* Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma. *Pathologe* 2003; 24 (5): 387–393 (EBM-Grad: III a)
- 385 *Hermanek P.* Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects. *Endoscopy* 1983; 15: 158–161
- 386 *Kikuchi R et al.* Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 (12): 1286–1295
- 387 *Okuyama T, Oya M, Ishikawa H.* Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (5): 628–634 (EBM-Grad: IV)
- 388 *Fruhmoegen P et al.* Endoscopic Therapy of Early Colorectal Cancer (pT1) – A Prospective Study. *Z Gastroenterol* 2003; 41 (8): 703–710,
- 389 *Fruhmoegen P et al.* Kolorektale Polypen, in Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen. 2000: 127–134
- 390 *Okabe S et al.* Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg* 2004; 8 (8): 1032–1039; discussion 1039 – 1040 (EBM-Grad: IV)
- 391 *Yamamoto S et al.* The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (58): 998–1000 (EBM-Grad: : IV)
- 392 *Hassan C et al.* Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (8): 1588–1596 (EBM-Grad: III b)
- 393 *Ueno H et al.* Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (2): 385–394 (EBM-Grad: III b)
- 394 *The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1 2002.* *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (6 Suppl): S3–S43
- 395 *Nascimbeni R et al.* Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (2): 200–206 (EBM-Grad: IV)
- 396 *Seitz U et al.* Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004; 47 (11): 1789–1796; discussion 1796 – 1797 (EBM-Grad: IV)
- 397 *Provenzale D et al.* Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. *Ann Intern Med* 1990; 113: 760–763 (EBM-Grad: IV)
- 398 *Rex DK et al.* Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. *Gastroenterology* 1992; 102: 317–319 (EBM-Grad: IV)
- 399 *Sciallero S et al.* Distal hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas: results from a multicentric study of colorectal adenomas. *Gastrointest Endosc* 1997; 46 (2): 124–130 (EBM-Grad: IV)
- 400 *Koide N et al.* A case of hyperplastic polyposis of the colon with adenocarcinomas in hyperplastic polyps after long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34 (6): 499–502 (EBM-Grad: IV)

- 401 *Bressler B et al.* Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 96–102 (EBM-Grad: III b)
- 402 *Sawhney MS et al.* Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006; 131 (6): 1700–1705 (EBM-Grad: IV)
- 403 *Winawer SJ et al.* Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130 (6): 1872–1885
- 404 *Higaki S et al.* Long-term follow-up of large flat colorectal tumors resected endoscopically. *Endoscopy* 2003; 35 (10): 845–849 (EBM-Grad: IV)
- 405 *Regula J et al.* Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study. *Endoscopy* 2003; 35 (3): 212–218 (EBM-Grad: IV)
- 406 *Seitz U et al.* Long-term results of endoscopic removal of large colorectal adenomas. *Endoscopy* 2003; 35 (8): S41–S44 (EBM-Grad: IV)
- 407 *Boix J et al.* Endoscopic removal of large sessile colorectal adenomas: is it safe and effective? *Dig Dis Sci* 2007; 52 (3): 840–844 (EBM-Grad: IV)
- 408 *Baron JA et al.* A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 891–899 (EBM-Grad: I b)
- 409 *Benamouzig R et al.* Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 328–336
- 410 *Imperiale TF.* Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 879–880
- 411 *Arber N et al.* Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355 (9): 885–895
- 412 *Baron JA et al.* A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131 (6): 1674–1682 (EBM-Grad: I b)
- 413 *Bertagnoli MM et al.* Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355 (9): 873–884 (EBM-Grad: I b)
- 414 *Bresalier RS et al.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1092–102 (EBM-Grad: I b)
- 415 *Solomon SD et al.* Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1071–1080 (EBM-Grad: I b)
- 416 *Psaty BM, Potter JD.* Risks and benefits of celecoxib to prevent recurrent adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355 (9): 950–952
- 417 *Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J.* Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003548 (EBM-Grad: a)
- 418 *Fielding LP et al.* Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6 (4): 325–344
- 419 *Soreide O 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
- 420 *UICC.* TNM Classification of Malignant Tumours. In: Sobin LH, Wittekind C (Hrsg). *New York:* John Wiley & Sons, 2002; 6th Edition
- 421 *NIH consensus conference.* Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990; 264 (11): 1444–1450
- 422 *Nelson H et al.* Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (8): 583–596
- 423 *Pilipshen SJ et al.* Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53 (6): 1354–1362
- 424 *Barillari P et al.* Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 1990; 156 (2): 163–166
- 425 *Faivre J.* Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer. *J Chir* 1997; 134 (7–8): 283–285
- 426 *Chen HS, Sheen-Chen SM.* Synchronous and „early“ metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (8): 1093–1099
- 427 *Takahashi T 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 (4): 408–415
- 428 *Chapman MA et al.* Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78 (10): 1346–1349
- 429 *Duffy MJ.* Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47 (4): 624–630
- 430 *McAndrew MR, Saba AK.* Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999; 65 (3): 205–208
- 431 *Barton JB et al.* The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg* 2002; 183 (5): 499–503
- 432 *Beynon J.* An evaluation of the role of rectal endosonography in rectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71 (2): 131–139
- 433 *Orrum WJ et al.* Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors. A learning experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33 (8): 654–659
- 434 *Thaler W 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 (12): 1189–1193
- 435 *Norton SA, Thomas MG.* Staging of rectosigmoid neoplasia with colonoscopic endoluminal ultrasonography. *Br J Surg* 1999; 86 (7): 942–946
- 436 *Harewood GC et al.* A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123 (1): 24–32
- 437 *Hunerbein M.* Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5 (5): 402–405
- 438 *Liersch T et al.* Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma (> or = T3 or N+). What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging (after neoadjuvant radiochemotherapy) in contrast to computed tomography? *Chirurg* 2003; 74 (3): 224–234
- 439 *Mackay SG et al.* Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003; 90 (3): 346–350
- 440 *Kwok H, Bissett IP, Hill GL.* Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15 (1): 9–20
- 441 *Church JM et al.* Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (3): 389–402
- 442 *Matsuoka H 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 (6): 556–559
- 443 *Brown G et al.* Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 211 (1): 215–222
- 444 *Botterill ID et al.* Evaluation of the role of pre-operative magnetic resonance imaging in the management of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2001; 3 (5): 295–303
- 445 *Beets-Tan RG.* MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. *Colorectal Dis* 2003; 5 (5): 392–395
- 446 *Brown G et al.* Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90 (3): 355–364
- 447 *Mathur P 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 (5): 396–401
- 448 *Charnley RM et al.* Detection of colorectal liver metastases using intraoperative ultrasonography. *Br J Surg* 1991; 78 (1): 45–48
- 449 *Zacherl J et al.* Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms. *World J Surg* 2002; 26 (5): 550–554
- 450 *Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P.* Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33 (7): 610–614
- 451 *Goligher J.* In Surgery of the Anus, Rectum and Colon. 1984, Studies of lymphatic dissemination of colorectal carcinoma. London: Bailliere Tindall: 774
- 452 *Wiggers T et al.* No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988; 75 (5): 409–415
- 453 *Rouffet F 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 (7): 651–659
- 454 *Van Damme JP.* Vascular anatomy in abdominal surgery. Stuttgart: Thieme, 1990

- 455 *Abcarian H, Pearl RK*. Simple technique for high ligation of the inferior mesenteric artery and vein. *Dis Colon Rectum* 1991; 34 (12): 1138
- 456 *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 (6): 729–733
- 457 *Surtees P, Ritchie JK, Phillips RK*. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg* 1990; 77 (6): 618–621
- 458 *Slanetz Jr CA, Grimson R*. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (10): 1205–1218; discussion 1218–1219
- 459 *Heald RJ, Husband EM, Ryall RD*. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69 (10): 613–616
- 460 *Bokey EL 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 (9): 1164–1170
- 461 *Hermanek PJ*. Multiviszzerale Resektion beim kolorektalen Karzinom. Erfahrungen der SGKRR-Studie. Kongressband. *Langenbecks Arch Surg*, 1992: 95–100
- 462 *Havenga 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 (6): 495–502
- 463 *Enker WE et al*. Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997; 21 (7): 715–720
- 464 *Zaheer S et al*. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998; 227 (6): 800–811
- 465 *Leong AF*. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (9): 1237–1240
- 466 *Scott N 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 (8): 1031–1033
- 467 *Reynolds JV et al*. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83 (8): 1112–1115
- 468 *Hida J 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 (6): 584–588
- 469 *Heald RJ, Karanjia ND*. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16 (5): 848–857
- 470 *Karanjia ND, Heald RJ*. Stapled anastomoses and colon cancer recurrence. *Lancet* 1992; 340 (8823): 849
- 471 *Karanjia ND, Schache DJ, Heald RJ*. Function of the distal rectum after low anterior resection for carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79 (2): 114–116
- 472 *McCall JL, Cox MR, Wattchow DA*. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10 (3): 126–132
- 473 *Enker WE et al*. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230 (4): 544–552; discussion 552–554
- 474 *Ceelen W, Pattyn P*. Total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer: a review. *Acta Chir Belg* 2000; 100 (3): 94–99
- 475 *Bruch HP, Schwandner O*. Die totale mesorektale Exzision beim Rektumkarzinom – das Dissektionsprinzip ohne kontrollierte Daten. *Viszeralchirurgie* 2002; 37: 6–11
- 476 *Bulow S et al*. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90 (8): 974–980
- 477 *Quirke P*. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003; 4 (11): 695–702
- 478 *Enker WE*. Total mesorectal excision – the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 1997; 29 (2): 127–133
- 479 *Lazorthes F et al*. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170 (1): 45–48
- 480 *Kwok SP et al*. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83 (7): 969–972
- 481 *Andreola S 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 (1): 25–29
- 482 *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 (3): 349–351
- 483 *Barrier A et al*. Long-term functional results of colonic J pouch versus straight coloanal anastomosis. *Br J Surg* 1999; 86 (9): 1176–1179
- 484 *Dehni N, Parc R, Church JM*. Colonic J-pouch-anal anastomosis for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (5): 667–675
- 485 *Furst 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 (9): 1161–1166
- 486 *Hallbook O, Sjodahl R*. Comparison between the colonic J pouch-anal anastomosis and healthy rectum: clinical and physiological function. *Br J Surg* 1997; 84 (10): 1437–1441
- 487 *Hida J 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 (9): 986–991
- 488 *Ho YH et al*. Comparison of J-pouch and colectomy pouch for low rectal cancers: a randomized, controlled trial investigating functional results and comparative anastomotic leak rates. *Ann Surg* 2002; 236 (1): 49–55
- 489 *Lin JK et al*. Comparison between straight and J-pouch coloanal anastomoses in surgery for rectal cancer. *Surg Today* 2002; 32 (6): 487–492
- 490 *Machado M 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 (2): 214–220
- 491 *Z'Graggen K et al*. A new surgical concept for rectal replacement after low anterior resection: the transverse colectomy pouch. *Ann Surg* 2001; 234 (6): 780–785; discussion 785–787
- 492 *Z'Graggen K, Maurer CA, Buchler MW*. The transverse colectomy pouch. Review of experimental data and clinical application. *Zentralbl Chir* 2001; 126 (Suppl 1): 64–66
- 493 *Edwards DP et al*. Stoma-related complications are more frequent after transverse colectomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial. *Br J Surg* 2001; 88 (3): 360–363
- 494 *Karanjia ND et al*. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991; 78 (2): 196–198
- 495 *Law WL, Chu KW, Choi HK*. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colectomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg* 2002; 89 (6): 704–708
- 496 *Marusch F et al*. Importance of rectal extirpation for the therapy concept of low rectal cancers. *Chirurg* 2003; 74 (4): 341–351; discussion 351–352
- 497 *Hermanek P*. Lokale Therapie des Rektumkarzinoms. Verfahren in kurativer Intention. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer, 1994
- 498 *Winde G et al*. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (9): 969–976
- 499 *Sengupta S, Tjandra JJ*. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (9): 1345–1361
- 500 *Matzel KE, Merkel S, Hohenberger W*. Lokale Therapieprinzipien beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 2003; 74 (10): 897–904
- 501 *Milsom JW et al*. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998; 187 (1): 46–54; discussion 54–55
- 502 *Schiedeck TH et al*. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (1): 1–8
- 503 *Gastinger I, Marusch F*. Evidence-based surgery in colon carcinoma. *Zentralbl Chir* 2001; 126 (4): 283–288
- 504 *Marusch F et al*. Importance of conversion for results obtained with laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (2): 207–214; discussion 214–216
- 505 *Lacy AM et al*. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9325): 2224–2229
- 506 *Weeks JC et al*. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *Jama* 2002; 287 (3): 321–328
- 507 *Anthuber M et al*. Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (8): 1047–1053

- 508 *Khot UP et al.* Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89 (9): 1096–1102
- 509 *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 (7): 593–599
- 510 *Hermanek P, Hohenberger W.* The importance of volume in colorectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22 (3): 213–215
- 511 *Compton CC.* Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Dig Dis* 1999; 17 (2): 67–79
- 512 *Wong JH et al.* Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9): 2896–2900
- 513 *Compton CC.* American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88 (7): 1739–1757
- 514 *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 (7): 1016–1025
- 515 *Hermanek P.* Methodik der histopathologischen Untersuchung von Resektionen kolorektaler Karzinome. *Chir Gastroenterol* 2000; 16: 255–259
- 516 *Hermanek P.* Lymph nodes and malignant tumors. *Zentralbl Chir* 2000; 125 (10): 790–795
- 517 *Junginger T, Klimpfing M.* Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes I. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 2002
- 518 *Wittekind C et al.* TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94 (9): 2511–2516
- 519 *Le Voyer TE et al.* Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2912–2919
- 520 *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 (2): 133–138
- 521 *Sobin LH.* TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules. *Semin Surg Oncol* 2003; 21 (1): 19–22
- 522 *Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A.* Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12 (1): 19–23
- 523 *Goldstein NS 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 (2): 209–216
- 524 *Ratto C et al.* Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 (2): 143–154; discussion 154–158
- 525 *Swanson RS et al.* The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (1): 65–71
- 526 *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 (6): 750–755; discussion 755–756
- 527 *Iwashyna TJ, Lamont EB.* Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 3992–3998
- 528 *Lonardi S, Stefani M, Jirillo A, Ghiotto C et al.* Benefit of fluorouracil and folinic acid adjuvant in colon cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24 (No 18S): 13564
- 529 *Sargent DJ et al.* A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345 (15): 1091–1097
- 530 *Popescu RA et al.* Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2412–2418
- 531 *Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H et al.* Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Administered Bimonthly in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (25): 4085–4091 (EBM-Grad: I b)
- 532 *Fata F et al.* Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma: a 10-year experience of the Geisinger Medical Center. *Cancer* 2002; 94 (7): 1931–1938
- 533 *Francini G et al.* Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 106 (4): 899–906
- 534 *O'Connell MJ et al.* Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 246–250
- 535 *Dube S, Heyen F, Jenicek M.* Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (1): 35–41
- 536 *Gill S et al.* Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22 (10): 1797–1806 (EBM-Grad: I a)
- 537 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345 (8955): 939–944
- 538 *Figueredo A et al.* Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1997; 1 (5): 379–392
- 539 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17 (5): 1356–1363
- 540 *Mamounas E et al.* Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17 (5): 1349–1355
- 541 *Benson 3rd AB et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (16): 3408–3419 (EBM-Grad: I a)
- 542 *Quasar Collaborative G et al.* Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370 (9604): 2020–2029 (EBM-Grad: I b)
- 543 *de Gramont A, Boni C, Navarro M et al.* Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4007
- 544 *Moertel CG et al.* Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13 (12): 2936–2943
- 545 *Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA.* Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85 (10): 1437–1443
- 546 *Schrag D et al.* Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 3999–4005
- 547 *Merkel S et al.* High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001; 92 (6): 1435–1443
- 548 *Petersen VC et al.* Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002; 51 (1): 65–69
- 549 *Morris M et al.* Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. *Br J Surg* 2006; 93 (7): 866–871 (EBM-Grad: IV)
- 550 *Burdy G et al.* Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (11): 1682–1688
- 551 *Jestin P et al.* Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg* 2005; 92 (1): 94–100 (EBM-Grad: IV)
- 552 *McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ.* The impact of blood loss, obstruction and perforation on survival in patients undergoing curative resection for colon cancer. *Br J Surg* 2006; 93 (4): 483–488 (EBM-Grad: IV)
- 553 *Caplin S et al.* For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998; 83 (4): 666–672
- 554 *George S et al.* Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists. *Br J Cancer* 2006; 95 (7): 841–847 (EBM-Grad: II b)
- 555 *Chen SL, Bilchik AJ.* More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006; 244 (4): 602–610 (EBM-Grad: IV)
- 556 *Moertel CG et al.* Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322 (6): 352–358
- 557 *Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH.* Prognostic grouping: the next step in tumor classification. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116 (5): 513–516
- 558 *Martinez-Lopez E et al.* Allelic loss on chromosome 18q as a prognostic marker in stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114 (6): 1180–1187

- 559 *Ogunbiyi OA et al.* Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colon cancer is a prognostic indicator. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 427–433
- 560 *Jernvall P et al.* Loss of heterozygosity at 18q21 is indicative of recurrence and therefore poor prognosis in a subset of colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999; 79 (5–6): 903–908
- 561 *Font A et al.* Prognostic value of K-ras mutations and allelic imbalance on chromosome 18q in patients with resected colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (4): 549–557
- 562 *Diep CB et al.* Genetic tumor markers with prognostic impact in Dukes' stages B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 820–829
- 563 *Carethers JM et al.* Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114 (6): 1188–1195
- 564 *Lanza G et al.* Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (15): 2359–2367 (EBM-Grad: II c)
- 565 *Sinicroppe FA et al.* Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006; 131 (3): 729–737 (EBM-Grad: II c)
- 566 *Araujo SE et al.* DNA ploidy status and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis of published data. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 (11): 1800–1810 (EBM-Grad: I a)
- 567 *Ribic CM et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (3): 247–257
- 568 *Elsaleh H, Iacopetta B.* Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1 (2): 104–109
- 569 *Andre T et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2343–2351 (EBM-Grad: I b)
- 570 *Kuebler JP et al.* Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25 (16): 2198–2204 (EBM-Grad: I b)
- 571 *Schmoll HJ et al.* Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25 (1): 102–109 (EBM-Grad: I b)
- 572 *Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al.* PETACC 3. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23 (No 16S): 8
- 573 *Ychou M, Raoul J-L, Douillard J et al.* For the GI Group of the FNCLCC and the FFCD. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23 (No 16S): 3502
- 574 *Saltz LB et al.* Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3456–3461 (EBM-Grad: I b)
- 575 *Twelves C et al.* Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2696–2704 (EBM-Grad: I b)
- 576 *Lembersky BC et al.* Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13): 2059–2064 (EBM-Grad: I b)
- 577 *Sakamoto J et al.* Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004; 22 (3): 484–92 (EBM-Grad: I a)
- 578 *Andre T, Quinaux E, Louvet C et al.* GERCOR. Updated results at 6 year of the GERCOR C96.1 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFufol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23 (No 16S): 3522
- 579 *Carrato A, Kohne C, Bedenne L et al.* for AIO/CAO, FFCD, TTD, EORTC. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24 (No 18S): 3563
- 580 *Andre T et al.* Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2896–2903 (EBM-Grad: I b)
- 581 *Arkenau HAT, Rettig K, Porschen R.* Adjuvant chemotherapy in curative resected colon carcinoma: 5-fluorouracil/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20 (3): 258–261 (EBM-Grad: I b)
- 582 *Chau I et al.* A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (4): 549–557 (EBM-Grad: I b)
- 583 *Poplin EA et al.* Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 1819–1825 (EBM-Grad: I b)
- 584 *O'Connell MJ et al.* Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 295–300
- 585 *Haller DG et al.* Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8671–8678 (EBM-Grad: I b)
- 586 *Engelen SM, Beets GL, Beets-Tan RG.* Role of preoperative local and distant staging in rectal cancer. *Onkologie* 2007; 30 (3): 141–145 (EBM-Grad: III a)
- 587 *Beets-Tan RG et al.* Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357 (9255): 497–504
- 588 *MERCURY Study Group.* Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243 (1): 132–139 (EBM-Grad: I b)
- 589 *Junginger T et al.* Rectal carcinoma: is too much neoadjuvant therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication. *Zentralbl Chir* 2006; 131 (4): 275–284
- 590 *Smith N, Brown G.* Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 20–31
- 591 *Kapiteijn E et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 (9): 638–646
- 592 *Rodel C, Sauer R.* Neoadjuvant radiotherapy and radiochemotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005; 165: 221–230
- 593 *Peeters KC et al.* The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246 (5): 693–701 (EBM-Grad: I b)
- 594 *Folkesson J et al.* Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23 (24): 5644–5650 (EBM-Grad: I b)
- 595 *Baxter NN, Garcia-Aguilar J.* Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (8): 1014–1020 (EBM-Grad: IV)
- 596 *Rengan R et al.* Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4905–4912 (EBM-Grad: IV)
- 597 *Colorectal Cancer Collaborative Group.* Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358 (9290): 1291–1304
- 598 *Camma C et al.* Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Jama* 2000; 284 (8): 1008–1015
- 599 *Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L.* Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36 (6): 564–572
- 600 *Sauer R et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1731–1740 (EBM-Grad: I b)
- 601 *Marijnen CA et al.* Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 1847–1858 (EBM-Grad: II b)
- 602 *Peeters KC et al.* Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 6199–6206

- 603 *Sebag-Montefiore D, Steele R, Quirke P et al.* For the NCRI colorectal cancer study group and CRO7 participants. Routine short course preop radiotherapy or selective post-op chemoradiotherapy for resectable rectal cancer? Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2006; 24 (No 18S): 3511
- 604 *Bujko K et al.* Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol 2004; 72 (1): 15–24 (EBM-Grad: I b)
- 605 *Bujko K et al.* Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg 2006; 93 (10): 1215–1223 (EBM-Grad: I b)
- 606 *Marijnen CA et al.* No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. J Clin Oncol 2001; 19 (7): 1976–1984
- 607 *Bosset JF et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006; 355 (11): 1114–1123 (EBM-Grad: I b)
- 608 *Gerard JP et al.* Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFC0 9203. J Clin Oncol 2006; 24 (28): 4620–4625 (EBM-Grad: I b)
- 609 *Rodel C, Sauer R.* Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. Strahlenther Onkol 2007; 183 (5): 227–235
- 610 Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. N Engl J Med 1985; 312 (23): 1465–1472
- 611 *Krook JE et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 1991; 324 (11): 709–715
- 612 *Merkel S, Mansmann U, Siassi M et al.* The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. Int J Colorectal Dis 2001; 16: 298–304
- 613 *Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al.* Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 386–396
- 614 *Marijnen CA et al.* Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55 (5): 1311–1320
- 615 *O'Connell MJ et al.* Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994; 331: 502–507
- 616 *Smalley SR et al.* Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. J Clin Oncol 2006; 24 (22): 3542–3547 (EBM-Grad: I b)
- 617 *Tepper JE et al.* Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control – final report of intergroup 0114. J Clin Oncol 2002; 20 (7): 1744–1750
- 618 *Lee JH et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. J Clin Oncol 2002; 20 (7): 1751–1758
- 619 *Kim BITK, Lee J et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: A final report. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2007; 25 (No 18S): 4050
- 620 *Rodel C, Sauer R.* Radiotherapy and concurrent radiochemotherapy for rectal cancer. Surg Oncol 2004; 13 (2–3): 93–101
- 621 *Akasu T et al.* Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. Jpn J Clin Oncol 2006; 36 (4): 237–244 (EBM-Grad: I b)
- 622 *Collette LBJ, den Dulk M et al.* Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 2007; 25: 4379–4386 (EBM-Grad: III b)
- 623 *Lehnert TKH, Duck M et al.* Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. Br J Surg 1999; 86: 241–243
- 624 *Saito Y et al.* Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124 (5): 1007–1013
- 625 *Pfannschmidt J et al.* Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126 (3): 732–739
- 626 *Lee WS et al.* Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis 2007; 22 (6): 699–704 (EBM-Grad: III b)
- 627 *Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H.* Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. Ann Thorac Surg 2007; 84 (1): 324–338 (EBM-Grad: II a)
- 628 *Poston GJ et al.* OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23 (28): 7125–7134 (EBM-Grad: II a)
- 629 *Nordlinger B et al.* Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. Cancer 1996; 77 (7): 1254–1262
- 630 *Fong Y et al.* Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997; 15 (3): 938–946
- 631 *Scheele J et al.* Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? Chirurg 2001; 72 (5): 547–560
- 632 *Kato T et al.* Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum 2003; 46 (10 Suppl): S22–S31
- 633 *Fong YFJ, Sun RL, Brennan MF et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230 (3): 309–318; discussion 318–321
- 634 *Joyce DL et al.* Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. Arch Surg 2006; 141 (12): 1220–1226; discussion 1227 (EBM-Grad: II b)
- 635 *Selzner M et al.* Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? Ann Surg 2004; 240 (6): 1027–1034; discussion 1035–1036 (EBM-Grad: II b)
- 636 *Amthauer H et al.* Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions. Nuklearmedizin 2006; 45 (4): 177–184 (EBM-Grad: II b)
- 637 *Taylor RA, Turoto S, Akhurst TJ et al.* Evaluation with positron emission tomography before hepatic resection for metastatic colorectal cancer improves survival in patients with a high clinical risk score. Gastrointestinal Cancers Symposium 2007; Abstract No: 240
- 638 *Nordlinger B et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371 (9617): 1007–1016 (EBM-Grad: I b)
- 639 *Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE.* Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23 (9): 2038–2048 (EBM-Grad: I a)
- 640 *Lorenz M et al.* Prospective pilot study of neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin in resectable liver metastases of colorectal cancer. Analysis of 42 neoadjuvant chemotherapies. Zentralbl Chir 2003; 128 (2): 87–94
- 641 *Wein A et al.* Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-Fluorouracil as 24-hour infusion, folinic acid and oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer. Oncology 2003; 64 (2): 131–138
- 642 *Gruenberger B et al.* Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26 (11): 1830–1835 (EBM-Grad: II b)
- 643 *Langer B, Bleiberg H, Labianca B et al.* Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. J Clin Oncol 2002; 21 (No 18S): 592
- 644 *Mitry E, Fields A, Bleiberg H et al.* Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer. A me-

- ta-analysis of two randomized trials. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24 (No 18S): 3524
- 645 *Portier G et al.* Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCO ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31): 4976–4982 (EBM-Grad: II a)
- 646 *Parks R et al.* Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (5): 753–761; discussion 761–763 (EBM-Grad: III b)
- 647 *Figueras J et al.* Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88 (7): 980–985
- 648 *Scheithauer W et al.* Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Bmj* 1993; 306 (6880): 752–755
- 649 Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol* 1992; 10 (6): 904–911
- 650 *Mattioli R et al.* High activity and reduced neurotoxicity of bi-fractionated oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin for elderly patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (7): 1147–1151 (EBM-Grad: IV)
- 651 *Feliu J et al.* XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94 (7): 969–975 (EBM-Grad: IV)
- 652 *Sastre J et al.* Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3545–3551 (EBM-Grad: II b)
- 653 *Barrueco J, Marshall J, Mitchell E et al.* Safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in mCRC patients > 65 years compared with those > 65: THE BICC-C study. ASCO annual meeting proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4076
- 654 *Folprecht G, Seymour M, Saltz L et al.* Irinotecan/Fluorouracil Combination in First-Line Therapy of Older and Younger Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Combined Analysis of 2,691 Patients in Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1443–1451 (EBM-Grad: I a)
- 655 *Grothey A et al.* Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22 (7): 1209–1214 (EBM-Grad: IV)
- 656 *Giacchetti S et al.* Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10 (6): 663–669
- 657 *Falcone A et al.* Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1670–1676 (EBM-Grad: I b)
- 658 *Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I.* Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4000
- 659 *Van Cutsem E, Lang I, D'haens G et al.* KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2008; 26 (No 18S): 2
- 660 *Folprecht G et al.* Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16 (8): 1311–1319 (EBM-Grad: I a)
- 661 *Souglakos J et al.* FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs. FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94 (6): 798–805 (EBM-Grad: I b)
- 662 *Saltz LB et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 2013–2019 (EBM-Grad: I b)
- 663 *Aloia T et al.* Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31): 4983–4990 (EBM-Grad: IV)
- 664 *Vauthey JN et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13): 2065–2072 (EBM-Grad: II b)
- 665 *Benoist S et al.* Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3939–3945 (EBM-Grad: IV)
- 666 *Solbiati LLT, Goldberg SN et al.* Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159–166
- 667 *Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al.* Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermoablation: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002; 225: 367–377
- 668 *Kerr D, McArdle C, Ledermann J et al.* Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 368–373
- 669 *Gray B et al.* Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (12): 1711–1720
- 670 *Lim L et al.* A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005; 5: 132 (EBM-Grad: II c)
- 671 *Mancini R et al.* A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with ⁹⁰yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. *In Vivo* 2006; 20 (6A): 711–714 (EBM-Grad: IV)
- 672 *Welsh JS, Kennedy AS, Thomadsen B.* Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (Suppl 2): S62–S73 (EBM-Grad: III a)
- 673 *Koopman M et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9582): 135–142 (EBM-Grad: I b)
- 674 *Schmoll HJ, Sargent D.* Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007; 370 (9582): 105–107
- 675 *Seymour MT et al.* Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9582): 143–152 (EBM-Grad: I b)
- 676 *Dy GK et al.* Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 3469–3474 (EBM-Grad: IV)
- 677 *Petrelli N et al.* The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol* 1989; 7 (10): 1419–1426
- 678 *Poon MA et al.* Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7 (10): 1407–1418
- 679 *Lokich JJ et al.* A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989; 7 (4): 425–432
- 680 *de Gramont A et al.* Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15 (2): 808–815
- 681 Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 301–308
- 682 *Clarke DE, Raffin TA.* Infectious complications of indwelling long-term central venous catheters. *Chest* 1990; 97 (4): 966–972

- 683 Prandoni P *et al.* Treatment of deep venous thrombosis by fixed doses of a low-molecular-weight heparin (CY216). *Haemostasis* 1990; 20 (Suppl 1): 220–223
- 684 Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21 (19): 3665–3675
- 685 Liu G *et al.* Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 110–115
- 686 Borner MM *et al.* Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38 (3): 349–358
- 687 Twelves C *et al.* A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (2): 239–245 (EBM-Grad: II b)
- 688 Van Cutsem E *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (21): 4097–4106 (EBM-Grad: I b)
- 689 Hoff PM *et al.* Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2282–2292 (EBM-Grad: I b)
- 690 Van Cutsem E *et al.* Oral capecitabine vs. intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90 (6): 1190–1197 (EBM-Grad: I a)
- 691 Kohne CH *et al.* Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 308–317
- 692 de Gramont A *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (16): 2938–2947
- 693 Giacchetti S *et al.* Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (22): 3562–3569 (EBM-Grad: I b)
- 694 Giacchetti S *et al.* Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 136–147 (EBM-Grad: I b)
- 695 Douillard JY *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1041–1047 (EBM-Grad: I b)
- 696 Kohne CH *et al.* Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4856–4865 (EBM-Grad: I b)
- 697 Saltz LB *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343 (13): 905–914
- 698 Tournigand C *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229–237 (EBM-Grad: I b)
- 699 Colucci G *et al.* Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4866–4875 (EBM-Grad: I b)
- 700 Goldberg RM *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (1): 23–30 (EBM-Grad: I b)
- 701 Goldberg RM *et al.* Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21): 3347–3353 (EBM-Grad: I b)
- 702 Comella P *et al.* Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFAFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann Oncol* 2005; 16 (6): 878–886 (EBM-Grad: I b)
- 703 Diaz-Rubio E *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27): 4224–4230 (EBM-Grad: I b)
- 704 Porschen R *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27): 4217–4223 (EBM-Grad: I b)
- 705 Cassidy J *et al.* Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 2006–2012 (EBM-Grad: I b)
- 706 Fuchs CS *et al.* Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (30): 4779–4786 (EBM-Grad: I b)
- 707 Kohne CH *et al.* Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008; 19 (5): 920–926 (EBM-Grad: I b)
- 708 Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Freier W *et al.* Comparable safety and response rate with bevacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC): A randomized phase II study of the AIO GI tumor study group. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4034
- 709 Kabbinnavar FF *et al.* Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16): 3697–3705 (EBM-Grad: I b)
- 710 Hurwitz H *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335–2342 (EBM-Grad: I b)
- 711 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A *et al.* Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4035
- 712 Folprecht G *et al.* Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17 (3): 450–456 (EBM-Grad: IV)
- 713 Tournigand C *et al.* OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 394–400 (EBM-Grad: I b)
- 714 Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B *et al.* Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4013
- 715 Maughan TS *et al.* Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361 (9356): 457–464 (EBM-Grad: I b)
- 716 Labianca R, Cortesi E *et al.* Italian Group for the Study of Digestive Tract Can, Alternating versus continuous “FOLFIR” in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized “GISCA” trial. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24 (No 18S): 3505
- 717 Cunningham D *et al.* Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352 (9138): 1413–1418 (EBM-Grad: I b)
- 718 Rougier P *et al.* Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352 (9138): 1407–1412 (EBM-Grad: I b)
- 719 Rothenberg ML *et al.* Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovo-

- rin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (11): 2059–2069 (EBM-Grad: I b)
- 720 *Cunningham D et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (4): 337–345 (EBM-Grad: I b)
- 721 *Sobrero AF, Fehrenbacher L, Maurel J et al.* EPIC: Randomized Phase III trial of Cetuximab plus Irinotecan after Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311–2319 (EBM-Grad: I b)
- 722 *Giantonio BJ et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1539–1544 (EBM-Grad: I b)
- 723 *Rothenberg ML MN, Butts C et al.* Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4031
- 724 *Eng C, Maurel J, Scheithauer W et al.* Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25 (No 18S): 4003
- 725 *Rao S et al.* Phase II study of capecitabine and mitomycin C as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 91 (5): 839–843 (EBM-Grad: IV)
- 726 *Chong G et al.* Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. *Br J Cancer* 2005; 93 (5): 510–514 (EBM-Grad: IV)
- 727 *Lim DH et al.* Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56 (1): 10–14 (EBM-Grad: IV)
- 728 *Alliot C.* Capecitabine and mitomycin C in patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. *Br J Cancer* 2006; 94 (6): 935–936; author reply 937
- 729 *Lenz HJ et al.* Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24 (30): 4914–4921 (EBM-Grad: II c)
- 730 *Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan J et al.* Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048 (EBM-Grad: I b)
- 731 *Lievre A et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 374–379 (EBM-Grad: IV)
- 732 *Hecht JR et al.* Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007; 110 (5): 980–988 (EBM-Grad: IV)
- 733 *Van Cutsem E et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1658–1664 (EBM-Grad: I b)
- 734 *Amado R, Wolf M, Peeters M.* Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634 (EBM-Grad: IV)
- 735 *Lehnert TGM.* Posterior pelvic exenteration in locoregional recurrence of rectal carcinoma – indications, technique and outcome. *Chirurg* 2001; 72: 1393–1401
- 736 *Shibata D, Paty P, Guillem JG et al.* Surgical management of isolate-dretroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 795–801
- 737 *Koppe MJ, Boerman O, Oyen WJ et al.* Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243 (2): 212–222 (EBM-Grad: III a)
- 738 *Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al.* Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737–3743
- 739 *Wu JS, Wong R, Johnston M et al.* Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594–605
- 740 *Farnell GF, Buckner J, Cascino TL et al.* Brain metastases from colorectal carcinoma. The long term survivors. *Cancer* 1996; 78: 711–716
- 741 *Schoeggl A, Kitz K, Reddy M et al.* Stereotactic radiosurgery for brain metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 150–155
- 742 *Enblad P et al.* The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer* 1990; 65 (9): 2091–2100
- 743 *Cali RL et al.* Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36 (4): 388–393
- 744 *Hermanek Jr P et al.* Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg* 1994; 65 (4): 287–297
- 745 *Yamazaki T et al.* What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (8): 935–938
- 746 *Hemminki K, Li X, Dong C.* Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 (7): 793–798
- 747 *Green RJ et al.* Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002; 136 (4): 261–269
- 748 *Harris GJ et al.* Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (8): 1029–1034
- 749 *Merkel S et al.* Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28 (7): 716–722
- 750 *Poulin EC et al.* Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2002; 16 (6): 989–995
- 751 *Secco GB et al.* Factors influencing incidence and extension of metachronous liver metastases of colorectal adenocarcinoma. A multivariate analysis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44 (16): 1057–1062
- 752 *Pietra N et al.* Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 (23): 1573–1578
- 753 *Scholmerich J.* Sense and nonsense in after-care of colorectal carcinoma. *Med Klin* 1996; 91 (6): 420–427
- 754 *Kievit J.* Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (4): 322–328
- 755 *Kievit J.* Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002; 38 (7): 986–999
- 756 *Wichmann MW et al.* Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg* 2002; 26 (6): 732–736
- 757 *Talbot IC et al.* The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980; 67 (6): 439–442
- 758 *Minsky BD et al.* Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer* 1988; 61 (7): 1417–1424
- 759 *Krasna MJ et al.* Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61 (5): 1018–23
- 760 *Inoue T et al.* Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (1): 34–39
- 761 *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 (10): 1062–1067
- 762 *Ohlsson B et al.* Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 (6): 619–626
- 763 *Kjeldsen BJ et al.* A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84 (5): 666–669
- 764 *Pietra N et al.* Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 (9): 1127–1133
- 765 *Schoemaker D et al.* Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114 (1): 7–14
- 766 *Secco GB 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 (4): 418–423
- 767 *Bruinvels DJ et al.* Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219 (2): 174–182
- 768 *Rosen M et al.* Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 (9): 1116–1126
- 769 *Jeffery GM, Hickey BE, Hider P.* Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002200

- 770 *Rehnan AG et al.* Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2002; 324 (7341): 813
- 771 *Papagrigroriadis S, Heyman B.* Patients' views on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. *Postgrad Med J* 2003; 79 (933): 403-407
- 772 *Rocklin MS, Slomski CA, Watne AL.* Postoperative surveillance of patients with carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg* 1990; 56 (1): 22-27
- 773 *Benson 3rd AB et al.* 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18 (20): 3586-3588
- 774 *Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS.* Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000; 355 (9201): 395-299
- 775 *Desch CE et al.* Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17 (4): 1312
- 776 *Macdonald JS.* Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999; 26 (5): 556-560
- 777 *Duffy MJ et al.* Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39 (6): 718-727
- 778 *Moertel CG et al.* An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *Jama* 1993; 270 (8): 943-947
- 779 *Safi F, Beyer HG.* The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1993; 17 (3): 417-424
- 780 *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 (11): 1063-1068
- 781 *Huebner RH et al.* A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41 (7): 1177-1189
- 782 *Annovazzi A et al.* 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2003; 125 (4): 1235-45
- 783 *Ahlquist DA et al.* Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. *Jama* 1993; 269 (10): 1262-1267
- 784 *Hunerbein M et al.* The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery* 2001; 129 (2): 164-169
- 785 *Sugarbaker PH 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 (1): 79-87
- 786 *Graham RA et al.* Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 1998; 228 (1): 59-63
- 787 *Goldberg RM 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 (1): 27-35
- 788 *Fisher DA et al.* Mortality and follow-up colonoscopy after colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (4): 901-906
- 789 *Barrier A, Houry S, Huguier M.* The appropriate use of colonoscopy in the curative management of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13 (2): 93-98
- 790 *McFall MR, Woods WG, Miles WF.* Colonoscopic surveillance after curative colorectal resection: results of an empirical surveillance programme. *Colorectal Dis* 2003; 5 (3): 233-240
- 791 *Winawer SJ 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 (13): 901-906
- 792 *Rex DK.* Postpolypectomy and post-cancer resection surveillance. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3 (4): 202-209
- 793 *Eckardt VF, Bernhard G.* Nachsorge beim kolorektalen Karzinom. Eine Analyse von Effektivität und Kosten. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A456-A462
- 794 *Schwibbe G.* Changes in quality of life in oncological patients in the course of an inpatient after-care program. *Rehabilitation* 1991; 30 (2): 55-62
- 795 *Gartner U et al.* Physical complaints, stress and quality of life of oncologic patients. Effects and patient assessment in inpatient rehabilitation. *Med Klin* 1996; 91 (8): 501-508