

# D1 Kolorektales Karzinom

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

Die ersten im Rahmen einer multidisziplinären Konsensuskonferenz im Januar 1999 erstellten evidenzbasierten Leitlinien zum kolorektalen Karzinom haben eine erfreuliche Resonanz hervorgerufen. Um neue Erkenntnisse berücksichtigen zu können, wurde 2004 ein Update der Leitlinie durchgeführt. Hierzu wurde Anfang Februar 2005 nach Vorbereitungen entsprechend der Delphi-Methode und unter Berücksichtigung neuer Evidenzen eine Konsensuskonferenz in Bochum abgehalten, auf der Änderungen/Ergänzungen der alten Leitlinien diskutiert und verabschiedet wurden. Die einzelnen Empfehlungen sind mit einer Evidenzstärke entsprechend der Oxford-Klassifikation versehen (Tabelle 1). Aus der Evidenzstärke ergab sich der Grad der Empfehlung. Zusätzlich ist die erzielte Konsensstärke angegeben (Tabelle 2). In Einzelfällen wurde bei entsprechenden Gründen und starkem Konsens von dem durch die Evidenzstärke vorgegebenen Empfehlungsgrad abgewichen.

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

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

## D1.1 Themenkomplex I: Prävention asymptotische Bevölkerung

### Lebensgewohnheiten

#### ■ Empfehlung

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

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

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

Rauchen ist mit einem erhöhten Risiko für Kolonadenome und -karzinome assoziiert (23, 95, 197, 443, 531, 532). Trotz einer Evidenzstärke 2b wurde von den Teilnehmern der Plenumsitzung der Empfehlungsgrad auf A hochgestuft, um der nachweislich durch das Rauchen be-

Tabelle 1. Basis der Evidenzgrade: Center of Evidence based Medicine Oxford.  
(Quelle: [http://cebim.net/levels\\_evidence.asp](http://cebim.net/levels_evidence.asp)).

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

Tabelle 2. Klassifikation der Konsensusstärke.

Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von 75–90% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von 50–75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

dingten erhöhten extrakolischen Morbidität und Mortalität Rechnung zu tragen.

## Ernährungsempfehlungen

### ■ Empfehlung

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 (fünf Portionen am Tag). Eine Limitierung des Alkoholkonsums wird angeraten.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Obwohl es kontroverse Studien gibt, ist die Evidenz ausreichend, um eine ballaststoffrei-

che Ernährung (30 g pro Tag) zu empfehlen. Die alleinige Zufuhr von bestimmten Ballaststoffen scheint nicht ausreichend zu sein. Insbesondere hat die EPIC-Studie, die Ballaststoffaufnahmen zwischen 12 g und 35 g pro 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 pro Tag betrug (26, 62, 179, 420, 533).

Eine höhere Zufuhr von Obst und Gemüse ist mit einer reduzierten Häufigkeit von Kolonadenomen/-karzinomen assoziiert. Die Evidenz ist für die Aufnahme von Gemüse eindeutiger als für die Aufnahme von Obst. Unklar ist jedoch, welche Bestandteile (Ballaststoffe, Flavonoide, Anthocyanine) einen protektiven Effekt haben (22, 62, 125, 152, 188, 395, 420, 533). Durch mehrere Studien konnte ein moderat erhöhtes Karzinomrisiko bei täglicher Aufnahme von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch gezeigt werden (181, 188, 199, 394, 566, 599, 609). Hoher Alkoholkonsum ist mit einem erhöhtem Risiko für ein Kolonkarzinom assoziiert, insbesondere bei reduzierter Folsäureeinnahme. 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 Getränkes (22, 180, 199, 418, 527, 538).

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

#### ■ Anmerkungen

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

#### ■ Empfehlung

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

#### ■ Anmerkungen

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

Kalzium-reiche Ernährung war ebenfalls mit einem erniedrigten Karzinomrisiko assoziiert. Auch hier lässt sich nicht eindeutig unterscheiden, ob dieser Effekt auf Kalzium oder andere in einer Kalzium-reichen Ernährung enthaltenen Stoffe zurückzuführen ist (597).

## Mikronährstoffe und Medikamente

#### ■ Empfehlung

Es gibt derzeit keine gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch Mikronährstoffe und Medikamente. Diese Angaben gelten für Kalzium (Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4), Magnesium (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5), Beta-Karotin (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, Cholesterinsynthese-Inhibitoren oder Ursodeoxycholsäure existieren keine Daten für die asymptomatische Bevölkerung, sodass diese Substanzen ebenfalls nicht für diese Indikation gegeben werden sollten.

Starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Es gibt Hinweise, dass die Einnahme von Folsäure in einem Multivitaminpräparat einen protektiven Effekt auf die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms hat. Allerdings ist dieser Effekt für die Folsäure allein bisher nicht eindeutig nachgewiesen worden (43, 200, 311). Mehrere epidemiologische Untersuchungen an Personen mit erhöhter Einnahme von Vitamin A konnten eine Reduktion des Risikos für ein kolorektales Karzinom nicht sichern (153, 188, 353).

Für Beta-Karotin fand sich in mehreren Studien kein genereller Effekt, jedoch in zwei Studien eine Reduktion der kolorektalen Karzinome bei Patienten mit erhöhter Alkoholfuhr (153, 188, 353). Es ist nicht eindeutig belegt, dass die Einnahme hoher Dosen von Vitamin C das Risiko für ein kolorektales Karzinom senkt (22, 153). Für die Vitamine D und E ist die Datenlage unzureichend, sodass eine Aussage über mögliche protektive Effekte auf

die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms nicht möglich ist (70, 153, 188, 353, 596).

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

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

## D1.2 Themenkomplex II: Screening asymptotische Bevölkerung

### Zusammenfassung

- Maßnahmen zur Früherkennung von Darmkrebs sollten bei Personen mit durchschnittlichem Risiko (leere Familienanamnese für kolorektales Karzinom 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 fünf 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 (KRK) angehören.

## Screening – Alter

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Die KRK-Inzidenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an (63, 581). In einer prospektiven Koloskopiestudie zeigte sich eine deutlich niedrigere Nachweisrate fortgeschrittener Adenome bei 40- bis 49-Jährigen (3,5%) (259), 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 (518). Endoskopische Untersuchungen scheinen auch bei älteren Patienten sicher durchführbar zu sein (293). In einer Studie war die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach kurativer Operation eines kolorektalen Karzinoms für Patienten über 74 Jahre vergleichbar mit der von Patienten zwischen 50 und 74 Jahren (608). Die Festlegung der Altersbegrenzung sollte daher individuell in Abhängigkeit des „biologischen Alters“ sowie vorhandener Begleiterkrankungen erfolgen. Zum Nutzen-Risiko-Verhältnis des Darmkrebs-Screenings in verschiedenen Altersgruppen existiert keine ausreichende Datenlage.

Für die Darmkrebsvorsorge stehen die folgenden Untersuchungsverfahren zur Verfügung:

- FOBT
- Immunologische Testverfahren
- Sigmoidoskopie

- Sigmoidoskopie + FOBT
- Koloskopie
- CT-Kolonographie
- MRT-Kolonographie
- Molekulare Screeningverfahren

## FOBT (Guaiaik-Test)

### ■ Empfehlung

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

Bei Personen, die am Koloskopie-Screening teilnehmen, erübrigen sich FOBT und andere Maßnahmen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Grundlage für die Stuhltestung auf okkultes Blut ist die Tatsache, dass kolorektale Karzinome häufiger bluten als die normale Darmschleimhaut. Herkömmliche FOBT verwenden mit Guaiaikharz imprägniertes Filterpapier, das sich in Anwesenheit von im Stuhl enthaltenem Hämoglobin nach Zugabe von Wasserstoffperoxid blau färbt. Da viele Karzinome intermittierend bluten (130), führt die wiederholte Testung zu einer zuverlässigeren Erkennung von kolorektalen Karzinomen (15, 350). Das in den Studien eingesetzte Verfahren beinhaltet, aus drei aufeinander folgenden Stuhlgängen je zwei Proben pro Stuhl auf zwei Testfelder aufzutragen und auf okkultes Blut zu testen (208). Zur Effektivität des FOBT als Screeningmethode für ein kolorektales Karzinom liegen die Ergebnisse von drei großen randomisierten Studien vor. In ihnen konnte eine Senkung der KRK-bedingten Mortalität von 15–33% gezeigt werden (222, 302, 354). Eine Metaanalyse

der Studien ergab eine durchschnittliche Senkung der KRK-Mortalität um 23% (540). Diese Mortalitätsenkung bestätigte sich auch nach längerem Follow-up der Studien (272, 356, 488). Die jährliche war der zweijährlichen Testung in Bezug auf die Reduktion der Mortalität in einer Studie eindeutig überlegen (354).

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%) (328, 354) und wird daher nicht empfohlen. Es gibt Hinweise dafür, dass die Instruktion des Patienten vor der Testdurchführung in Bezug auf Ernährung und interferierende Medikamente die Zahl der falsch positiven Testergebnisse und somit auch die Zahl der erforderlichen Koloskopien reduzieren kann (201, 264, 351). Es erscheint daher sinnvoll, den Patienten über Faktoren, die das Testergebnis beeinflussen könnten, aufzuklären. Der Einfluss von Pflanzenperoxidasen kann alternativ durch eine Testentwicklung drei Tage nach Durchführung vermieden werden (468). Die Notwendigkeit einer Ernährungsempfehlung für den Haemoccult® wird allerdings durch eine Metaanalyse in Frage gestellt (426). Bereits bei positivem Testergebnis auf okkultes fäkales Blut von einem der sechs Testfelder ist keine Kontrolle, sondern eine komplette endoskopische Darstellung des Dickdarmes 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 (355).

## Immunologische Stuhltestverfahren

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3a, Konsens

### ■ Anmerkungen

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

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

## Molekulare Screeningverfahren

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Die Entstehung kolorektaler Karzinome über die Zwischenstufe der Adenome geht in vielen Fällen mit charakteristischen genetischen Veränderungen einher. Eine Isolierung und Untersuchung von DNA aus Kolonepithelzellen im Stuhl ist mittlerweile möglich. In einer Studie wurde der Stuhl von 46 Patienten mit bekannten Karzinomen oder Adenomen auf APC-Mutationen untersucht. Die Sensitivität für Karzinome betrug 61%, für Adenome 50% (541). In weiteren Studien mit ebenfalls kleinen Fallzahlen an Patienten mit bekannten Neoplasien wurden mehrere Marker im Stuhl untersucht. In diesen Untersuchungen wurde eine Sensitivität für Karzinome von 63–91%, für fortgeschrittene Adenome von 57–82% gefunden (16, 129, 525). Aufgrund fehlender Daten aus der asymptomatischen Bevölkerung sowie des hohen Aufwands und der hohen Kosten sollten diese Verfahren derzeit nur im Rahmen von Studien evaluiert werden.

## Endoskopische Verfahren

Von allen Maßnahmen zur Früherkennung kolorektaler Neoplasien besitzt die Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität (Goldstandard). Endoskopische Maßnahmen sind als einzige diagnostisch und therapeutisch und haben den Vorteil, dass durch sie auch 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-Karzinom-Sequenz) (106, 585).

## Sigmoidoskopie

### ■ Empfehlung

Die Effektivität der Sigmoidoskopie als Screening-Methode für das kolorektale Karzinom 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 fünf 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

### ■ Anmerkungen

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

Verglichen mit der okkulten fäkalen Bluttestung besitzt die Sigmoidoskopie eine höhere Sensitivität für kolorektale Neoplasien. In drei randomisierten Studien, in denen die Kombination aus einmaligem FOBT und Sigmoidoskopie mit einem alleinigen FOBT verglichen wurde, wurden signifikant mehr Neoplasien durch die Kombination gefunden (56, 439, 561). Der protektive Effekt einer Sigmoidoskopie für distale Neoplasien scheint sechs bis zehn Jahre (381, 497), in einer Studie sogar 16 Jahre anzuhalten (391). In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung an 9417 Personen, die drei Jahre nach unauffälliger Sigmoidoskopie einer erneuten Sigmoidoskopie unterzogen wurden, fand sich jedoch bei 0,8% im distalen Kolon ein fortgeschrittenes Adenom oder Karzinom (487). Trotzdem wird aufgrund der oben genannten Daten derzeit eine Wiederholung der Untersuchung bei unauffälligem Befund nach fünf Jahren empfohlen.

Da durch die Sigmoidoskopie isoliert proximal gelegene Tumoren nicht entdeckt werden kön-

nen, 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 Mortalitäts-senkung 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 (580). In mehreren Studien war jedoch eine Kombination aus Sigmoidoskopie und einmaligem FOBT der alleinigen Sigmoidoskopie nicht signifikant überlegen (206, 332). Möglicherweise führt jedoch ein jährlich wiederholter FOBT zu einem Vorteil der Kombination verglichen mit der alleinigen Sigmoidoskopie.

## Koloskopie

### ■ Empfehlung

Die komplette Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines kolorektalen Karzinoms und von Adenomen und sollte daher als Standardverfahren empfohlen werden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach zehn Jahren wiederholt werden. Zur Durchführung wird auf die Krebsfrüherkennungsrichtlinien verwiesen, die digitale rektale Untersuchung ist hierbei obligat. Bei Personen, die am Koloskopie-Screening entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Screening-verfahren.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

- 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)

### ■ Anmerkungen

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

Die Ergebnisse der Fall-Kontrollstudien der Sigmoidoskopie sollten auf die Koloskopie übertragbar sein (382, 390, 497). Auch der protektive Effekt der FOBT-Studien beruht letztendlich auf der Abklärung positiver Tests mittels Koloskopie. Zusätzlich konnte in einer Fall-Kontrollstudie ein protektiver Effekt der Koloskopie gezeigt werden (73). Die Komplikationsrate der Untersuchung in Deutschland war in einer Studie auf freiwilliger Basis sehr gering (500). Tandemuntersuchungen haben gezeigt, dass größere Adenome nur selten (0–6%) übersehen werden (452).

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

## Radiologische Verfahren

### ■ Empfehlungen

Weder die CT-Kolonographie noch die MRT-Kolonographie können derzeit außerhalb von

Studien für das Screening in der asymptomatischen Bevölkerung empfohlen werden. Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

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

### Kosteneffektivität

#### ■ Empfehlung

Sowohl FOBT als auch Sigmoidoskopie, Koloskopie und die Kombination aus Sigmoidoskopie und FOBT gelten als kosteneffektiv (im Vergleich zu Screeningverfahren anderer Zielkrankheiten). Evidenzstärke 4

#### ■ Anmerkungen

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

## D1.3 Themenkomplex III: Risikogruppen

Personen, die aufgrund einer besonderen Prädisposition ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms im Vergleich zur Normalbevölkerung aufweisen,

gehören in der Regel zu einer von drei definierten Risikogruppen:

- Personen mit einem familiär gesteigerten (genetische Grundlage zurzeit 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

## Sporadisches kolorektales Karzinom

### Risikogruppen

#### Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom

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

Evidenzstärke 2a

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

Evidenzstärke 2b

#### ■ Anmerkungen

Für Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) ist das mittlere Risiko zweibis dreifach erhöht. Eine weitere, drei- bis vierfache 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 kolorektalen Karzinom betroffen ist (29, 270, 331, 503, 579) (69, 178, 214, 215, 308, 467, 507, 515). In der Altersgruppe unter 50 Jahren befinden sich allerdings auch bislang unentdeckte hereditäre Kolonkarzinome (z. B. HNPCC, siehe unten). Das Risiko ist für das Kolon- im Vergleich zum Rektumkarzinom höher (relatives Risiko 2,4 versus 1,9). Für erstgradig Verwandte von betroffenen Patienten kann das KRK-Risiko weiter aufgeteilt werden. So ist das Risiko für die Geschwister etwa 2,5fach höher als für die Kinder. Ist der Index-

patient nach dem 60. Lebensjahr erkrankt, ist das KRK-Risiko für die erstgradig Verwandten nur noch gering erhöht (270).

Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Geschwister der Eltern, Enkel) von Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben ein leicht erhöhtes Karzinomrisiko (RR 1,5); dieses ist aber derzeit nur unzureichend untersucht und bisher nicht in der Praxis verifiziert (29, 218, 256, 503, 579).

Für Verwandte dritten Grades von Patienten mit kolorektalen Karzinomen ist kein erhöhtes Karzinomrisiko anzunehmen.

### **Verwandte von Patienten mit kolorektalem Adenom**

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

Evidenzstärke 2b

#### ■ Anmerkungen

Das Risiko dieser Verwandten, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, ist im Mittel etwa zweifach gegenüber dem der Allgemeinbevölkerung gesteigert (18, 24, 270, 383, 579, 584); es besteht ein 80% höheres Risiko bei Eltern und Geschwistern von Adenom-Patienten im Vergleich mit deren Lebenspartnern (584). Auch hier ist die Risikohöhe vom Alter des Index-Patienten abhängig: Ist dieser jünger als 60 Jahre, ist das mittlere Risiko nur leicht erhöht, ist er jünger als 50 Jahre, ist das Risiko zirka 4,4fach erhöht (18). Ist der Index-Patient älter als 60 Jahre, ist das kolorektale 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 kolorektalen Karzinom zu erkranken. Eine Ausnahme ist die sehr seltene hyperplastische Polyposis (siehe Abschnitt Patienten mit hamartomatösen Polyposis-Syndromen).

### **Patienten mit kolorektalen Adenomen**

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

- Multiple ( $\geq 3$ ) Adenome
- Große ( $> 1$  cm) Adenome

#### ■ Anmerkungen

Generell führt die Abtragung kleiner, singulärer Adenome im Vergleich zur Normalbevölkerung zu einem um bis zu 90% verminderten Risiko, ein metachrones kolorektales Karzinom zu entwickeln (34, 106, 582, 585). Dieses reflektiert den Vorsorgewert der Koloskopie im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz. Kontrolluntersuchungen dienen insbesondere der Entdeckung übersehener oder metachron aufgetretener Adenome. Adenome  $> 1$  cm sind mit einem etwa vierfach erhöhten Karzinomrisiko assoziiert (20, 34, 37, 58, 98, 399, 411, 553, 579). Auch bei multiplen Adenomen ist das Risiko, ein metachrones Karzinom zu entwickeln, deutlich (vier- bis sechsfach) gesteigert (34, 37, 58, 399, 553, 579). Hierbei dürfte das erhöhte Risiko einerseits auf einer stärkeren individuellen Disposition, andererseits auf einer höheren Prävalenz übersehener Polypen bei der initialen Koloskopie beruhen: Beim koloskopischen Nachweis von drei Polypen besteht eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit, dass weitere Polypen übersehen wurden (51, 452).

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

### **Empfehlung zur Primärprävention**

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

Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

## Vorsorgeuntersuchungen

### Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom

#### ■ Empfehlung

- Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten in einem Lebensalter, das zehn Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Index-Patienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden, spätestens im Alter von 50 Jahren.  
Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens
- Die Koloskopie sollte mindestens alle zehn Jahre wiederholt werden.  
Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

- Das Risiko eines Verwandten ersten Grades eines Patienten mit kolorektalem Karzinom, ebenfalls an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, ist, insbesondere bei einem Manifestationsalter unter 50 Jahren beim Index-Patienten, erhöht (72, 85, 178, 195, 256, 523, 579) (siehe auch Abschnitt Risikogruppen).
- Bei jungen Index-Patienten in der Verwandtschaft sollte die Diagnose eines HNPCC-Syndroms (siehe Abschnitt Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis) in Erwägung gezogen werden und eine Mikrosatellitenanalyse und/oder immunhistochemische Untersuchung der Mismatch-Reparatur-Proteine durchgeführt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Vorsorge intensiviert werden.
- Die Frage des maximalen Untersuchungsintervalls ist bisher nicht eindeutig geklärt; es

gilt derzeit aber als wahrscheinlich, dass ein Intervall von zehn Jahren in der Regel ausreichen dürfte, dieses aber nicht überschritten werden sollte.

### Verwandte von Patienten mit kolorektalen Adenomen

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Die Empfehlung basiert auf dem im Abschnitt Risikogruppen dargelegten erhöhten Risiko dieser Population (18, 178, 256, 581).

## Hereditäre kolorektale Karzinome

Monogen erbliche kolorektale Karzinome sind selten (weniger als 5% aller kolorektalen Karzinome). Die Diagnose hat erhebliche Konsequenzen für die Patienten und ihre Verwandten. 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 Keimbahnmutationssuche sollte entsprechend den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer erfolgen (9). Neben einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome haben alle Patienten und Risikopersonen dieser Gruppe ein zusätzlich erhöhtes Risiko extrakolischer Neoplasien. Aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges haben erstgradig Verwandte von Betroffenen ein 50%iges Risiko, diese genetische Disposition ebenfalls geerbt zu haben. 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 (9).

## Risikogruppen

### Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)

Patienten mit unbehandelter FAP entwickeln nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom.

Evidenzstärke 2a

#### ■ Anmerkungen

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

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

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

### Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis

Die attenuierte FAP (AAPC) ist von dem Krankheitsbild der typischen familiären adenomatösen Polyposis abzugrenzen. Auch hier

besteht ein sehr hohes Risiko für ein kolorektales Karzinom, wobei sich Polypen und Karzinome bei den Anlageträgern meist später und häufig im proximalen Kolon entwickeln.

#### ■ Anmerkungen

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

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

### Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC)

Das Syndrom HNPCC wird nach anamnestischen Kriterien definiert (Amsterdam-I- und -II-Kriterien, siehe Anlage 1). Um weitere Risikopersonen zu identifizieren, werden auch die Bethesda-Kriterien herangezogen (Anlage 2). 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 des 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

Erbganges als Mutationsträger in Betracht kommen, sind Risikopersonen für HNPCC. Evidenzstärke 1c

#### ■ Anmerkungen

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

Eine Mikrosatelliteninstabilität lässt sich bei etwa 80–90% 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 (so genannte Mikrosatelliten). In Reparatur-defizienten HNPCC-Tumoren findet sich deshalb typischerweise an vielen Stellen des Genoms ein vom Wildtyp der normalen Zellen abweichendes Mikrosatellitenmuster, was zur Bezeichnung „Mikrosatelliteninstabilität“ geführt hat.

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

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

Das Endometriumkarzinom ist nach dem kolorektalen Karzinom der zweithäufigste Tumor bei HNPCC. Das Lebenszeitrisiko 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 bis 56 Jahren auf. Vorwiegend handelt es sich dabei um Karzinome vom intestinalen Typ. Das kumulative Lebenszeitrisiko für Dünndarmkarzinome im Rahmen eines HNPCC beträgt 1–4%. In etwa 35% der Fälle ist das HNPCC-assoziierte Dünndarmkarzinom im Duodenum lokalisiert. Das Risiko scheint bei Anlageträgern mit einer MLH1-Mutation höher zu sein als für Patienten mit einer MSH2-Mutation. Karzinome der oberen ableitenden Harnwege (Ureter/Nierenbecken) treten häufig als Zweit- oder Drittkarzinome auf. Das mittlere Erkrankungsalter für diese Tumoren wird mit 50 bis 63 Jahren angegeben. Das Lebenszeitrisiko wird mit 1–12% angegeben und scheint insbesondere bei Patienten mit einer MSH2-Mutation erhöht zu sein. In einigen Familien wurde eine Häufung von Urothelkarzinomen beobachtet. Demgegenüber scheinen Nierenzell- und Blasenkarzinome bei

HNPCC im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht signifikant häufiger aufzutreten (11, 12, 460, 501, 557, 559, 570).

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

### **Patienten mit hamartomatösen Polyposis-Syndromen**

Zur 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 kolorektalen Karzinomen 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

#### ■ Anmerkungen

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

Das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung, die charakterisiert ist durch das Auftreten von ha-

martomatösen Polypen des Gastrointestinaltraktes 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 (64, 82, 167, 193, 247, 442, 513). Neben dem kolorektalen Karzinom ist anhand einer neueren Metaanalyse der publizierten Literatur insbesondere auch das Risiko für Karzinome des Magens, Dünndarms, Pankreas, der Mamma, des Ovars und des Uterus erhöht (191). Das kumulative Lebenszeitrisko für einen malignen Tumor beträgt demnach etwa 90%, das *KRK*-Risiko beläuft sich auf 39%. Die Tumoren werden meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr diagnostiziert (191).

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

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

Kürzlich wurden das *Hereditary-mixed-polyposis*-Syndrom und das *hyperplastische Polyposis*-Syndrom eingehender beschrieben und mit einem erhöhten *KRK*-Risiko in Verbindung gebracht (263, 268, 322, 445, 470). Beide Erkrankungen sind jedoch sehr selten, sodass die Erkenntnisse über phänotypische Ausprä-

gungen in Bezug auf Tumorrisiken nur bedingt aussagekräftig sind.

## Vorsorge

### Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

#### ■ Empfehlung

Verwandte eines FAP-Patienten, die aufgrund des autosomal dominanten Erbganges als Mutationsträger in Betracht kommen, werden als Risikopersonen bezeichnet. Bei diesen sollte ab dem zehnten Lebensjahr im Anschluss an eine humangenetische Beratung der Familie eine prädiktive genetische Diagnostik durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 4, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 4, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Die humangenetische Beratung erfolgt bei Minderjährigen gemeinsam mit den Erziehungsberechtigten. Die Einleitung der humangenetischen Diagnostik vor dem zehnten Lebensjahr ist selten notwendig, da kolorektale Karzinome bei FAP-Anlageträgern vor dem 15. Lebensjahr sehr selten sind (104). Die molekulargenetische Untersuchung kann mittels direkter (Mutationsnachweis im APC-Gen) oder indirekter (Nachweis der für die Vererbung ursächlichen Mutation durch Kopplungsanalyse) Genotypisierung erfolgen. Eine prädiktive

Testung kann nur bei zuvor identifizierter pathogener Keimbahnmutation bei einem betroffenen Familienmitglied erfolgen und muss in eine humangenetische Beratung eingebettet sein (9). Ein Mutationsnachweis gelingt bei zirka 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 zusammen 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 im Sigma beobachtet. Sind Rektumpolypen nachgewiesen worden, so können weiter proximal weitere Adenome oder sogar Karzinome vorhanden sein. In diesem Falle schließt sich kurzfristig eine komplette Koloskopie an, die, je nach Befund, in mindestens jährlichen Abständen wiederholt werden sollte. In Familien, in denen eine genetische Testung nicht durchgeführt wurde oder nicht aussagekräftig war, ist allen Risikopersonen die endoskopische Vorsorge ab dem zehnten Lebensjahr zu empfehlen (104, 292, 579). 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 kontinenzerhaltend – proktokolektomiert werden, wenn vertretbar, erst nach Abschluss der Pubertät. Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Die rechtzeitige Proktokolektomie ist zur Verhinderung des kolorektalen Karzinoms entscheidend (57, 80, 183, 232, 558). Als Orientierung ist ein Operationszeitpunkt zwischen Abschluss der Pubertät und dem 20. Lebensjahr für eine prophylaktische Proktokolektomie anzustreben. Der OP-Zeitpunkt muss sich jedoch individuell nach Alter, Anamnese und endoskopischem/histologischem Befund (Zahl der Polypen und Dysplasiestadium) richten (80, 159, 558). Nach der Beobachtung zum natürlichen Verlauf der FAP entsteht das Karzinom im Median im 36. Lebensjahr (79). Mit dem Patienten sollte das mögliche Belassen eines Rektumstumpfes diskutiert werden (ileorektale Anastomose, IRA). Hierbei ist zu beachten, dass nach Kolektomie mit Belassung des Rektums das Risiko der Entstehung eines Rektumstumpfkarcinoms zirka 13% nach 25 Jahren beträgt (118), während die Langzeitprognose nach ileo-pouchanal Anastomose (IPAA) bessere Langzeitergebnisse hinsichtlich der Karzinomprophylaxe aufweist (102, 404, 416, 552). Aus diesem Grunde wird bei der klassischen FAP die Proktokolektomie mit IPAA empfohlen. Die Operation sollte in entsprechend erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Die Durchführung einer Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma kann heute größtenteils vermieden werden. Nutzen und Risiko einer laparoskopischen Proktokolektomie können bisher nicht abschließend beurteilt werden.

Da 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 vier- bis sechsmonatliche Kontrolle des Rektumstumpfes erforderlich, gegebenenfalls mit Abtragung neu auftretender Polypen. Die Datenlage zur Effektivität der Beeinflussung des Polypenwachstums mit dem nicht-steroidalen Antiphlogistikum Sulfasalazin ist widersprüchlich (116, 192, 194, 312, 329, 588). Es ist nicht sicher, ob der selektive COX-2-Hemmer Celecoxib, der zu einer Reduktion rektaler Adenome führte (517), auch das Risiko der Karzinomentstehung bei diesen Patienten senkt.

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Das Lebenszeitrisko, Duodenalpolypen zu entwickeln, beträgt für FAP-Patienten zwischen 80% und 90% (105, 514). Weniger als 10% der Patienten weisen Magenadenome auf, etwa 30% Drüsenkörperzysten des Magens. Hinsichtlich der Ausprägung der Duodenal-Polyposis sollte die Spigelman-Klassifikation (Tabelle 3) herangezogen werden (514). Das durchschnittliche Alter der Patienten mit schwerer Adenomatosis des Duodenum liegt bei 43 (Range 24–65) Jahren (120). Insgesamt scheint das Wachstumsverhalten der Duodenaladenome langsamer als das von kolorektalen Adenomen zu sein (83, 363) und hängt mehr vom Alter (über 40 Jahre zunehmend) als

vom initialen Stadium ab (380). Der Mutationsort (Codon 279-1309) korreliert mit dem Schweregrad der Polyposis im Duodenum, aber wohl nicht mit der Wahrscheinlichkeit, dass sich hochgradige Dysplasien entwickeln (479, 480). Das Lebenszeitrisiko für ein Duodenalkarzinom beträgt für Patienten mit FAP zwischen 3% und 4% (554) und ist somit bis zu 300fach höher als in der Normalbevölkerung (274). Das Risiko, dass bereits ein invasives Karzinom vorliegt, richtet sich nach der Ausprägung der Duodenalpolyposis. So liegt das Risiko für ein invasives Karzinom bei Spigelman II und III bei jeweils 2%, demgegenüber bei Spigelman IV bei 36% (212).

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 (396). Für die Mehrzahl der FAP-Patienten scheint ein Untersuchungsintervall von drei Jahren ausreichend (84). Aufgrund des hohen Karzinomrisikos im Spigelman-Stadium IV muss hier ein chirurgisches Vorgehen empfohlen werden, wobei der pankreaserhaltenden Duodenektomie, auch aufgrund der geringeren Morbiditätsrate gegenüber der Pankreatikoduodenektomie, der Vorzug zu geben ist (275). Die operative Duodenotomie und Polypektomie kann wegen der hohen Rezidivrate nicht empfohlen werden (120, 231). Prinzipiell lässt sich auch nach extensivem chirurgischen Vorgehen das Wiederauftreten von Adenomen

nicht verhindern (120). Auch ist derzeit nicht klar, ob die regelmäßige Vorsorgeuntersuchung des Duodenums lebensverlängernd ist (554).

Zusammenfassend erscheint das folgende Überwachungsprogramm sinnvoll, wobei es sicherlich jeweils der individuellen Situation angepasst werden sollte:

- Spigelman I: Kontrolle alle drei Jahre, gegebenenfalls Polypektomie
- Spigelman II ≤ 40 Jahre: Kontrolle alle drei Jahre, gegebenenfalls Polypektomie
- Spigelman II > 40 Jahre und Spigelman III: Kontrolle jährlich, gegebenenfalls Polypektomie
- Spigelman IV: Operation

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

Desmoidtumoren treten bei bis zu 30% aller Patienten mit einer FAP auf. Neben einer klaren Geno-/Phänotyp-Korrelation (APC-Mutation Kodon > 1300) (59, 510) wird ein chirurgisches Trauma als Triggerfaktor angesehen. Etwa 50% der Desmoide treten intraabdominell und hier vor allem mesenterial auf und verursachen durch das lokal infiltrative Wachstum oft erhebliche Probleme. Aus diesem Grunde ist insbesondere bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese oder einer

Tabelle 3. Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis (nach (514)).

	Punktezahl		
	1	2	3
Anzahl der Polypen	1–4	5–20	> 20
Polypengröße [mm]	1–4	5–10	> 10
Histologie	Tubulär	Tubulovillös	Villös
Intraepitheliale Neoplasie	Niedriggradig	Mittelgradig	Hochgradig
Stadium 0: 0 Punkte, Stadium I: 1–4 Punkte, Stadium II: 5–6 Punkte, Stadium III: 7–8 Punkte, Stadium IV: 9–12 Punkte			

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 zehnten Lebensjahr eine jährliche Abdomen-Sonographie empfohlen.

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

#### ■ Empfehlung

Eine generelle Empfehlung zur Behandlung von Adenomen im oberen Gastrointestinaltrakt kann derzeit nicht gegeben werden. Dies gilt auch für die Gabe von COX2-Hemmern. Evidenzstärke 4, starker Konsens

#### Attenuierte FAP

##### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

#### Hereditäres Non-Polyposis 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

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Die Anlageträger für ein HNPCC haben Mutationen in so genannten Mismatch-Repair-Genen. Bislang konnten Keimbahnmutationen in vier verschiedenen Genen nachgewiesen wer-

den: 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 (413), etwa 10% im MSH6-Gen. Eine prädiktive genetische Untersuchung soll erst nach humangenetischer Beratung durchgeführt werden (9). Eine prädiktive Testung ist nur möglich, wenn in der Familie bereits bei einem erkrankten Mitglied eine zweifelsfrei pathogene Mutation nachgewiesen wurde. Der Nachweis von Polymorphismen oder Mutationen mit unklarer pathogenetischer 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 fünf Jahre vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie. Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5, Konsens

### ■ Anmerkungen

Kolonkarzinome bei HNPCC-Patienten treten im Median im 44. Lebensjahr auf. Mehr als 50% dieser Karzinome befinden sich im rechtsseitigen Kolon (10). Aus diesem Grunde reicht eine Rektoskopie bzw. Rektosigmoidoskopie als Vorsorgeuntersuchung nicht aus. Eine prospektive Studie konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität und auch Inzidenz von kolorektalem Karzinom um mehr als jeweils 60% bei dreijährigen Untersuchungsintervallen nachweisen (266). Aufgrund einer beschleunigten Tumorprogression mit Intervallkarzinomen bei etwa 4% aller Patienten bei zwei- bis dreijährlichen Untersuchungsabständen wird ein jährliches Intervall empfohlen (121, 266). Die Stadienverteilung und damit auch Prognose HNPCC-assoziiertes kolorektales Karzinom, die im Rahmen eines Vorsorgeprogramms entdeckt werden, ist signifikant günstiger, verglichen mit einer Diagnose aufgrund von Symptomen der Erkrankung (447).

Daten zu einer medikamentösen Chemoprävention des KRK-Risikos bei HNPCC liegen bisher nicht vor. Eine medikamentöse Chemoprävention außerhalb von Studien kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

### ■ Empfehlung

- 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 Ösophago-Gastro-Duodenoskopie vorgenommen werden. Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens
- Bei allen Risikopersonen und Mutationsträgern sollte ab dem 25. Lebensjahr zusätzlich eine jährliche Oberbauchsonographie durchgeführt werden. Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

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

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

Wegen des erhöhten Risikos für Urothelkarzinome und hepatobiliäre Karzinome sollte jährlich eine Oberbauchsonographie durchgeführt werden. Der Nutzen einer urinzytologischen Untersuchung ist nicht belegt und wird nicht mehr allgemein empfohlen. Sie mag sinnvoll sein bei positiver Familienanamnese und Anla-

geträgern mit einer MSH2-Mutation, da das Risiko hier signifikant höher ist (557).

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

Bei Nachweis eines Karzinoms werden die Patienten nach tumorchirurgischen Gesichtspunkten operiert (siehe 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 kolorektale Karzinome mit dem HNPCC-spezifischen Früherkennungsprogramm für kolorektale Karzinome und extrakolische Tumoren kombiniert werden. Ob eine erweiterte prophylaktische Resektion zur Prophylaxe metachroner kolorektaler Karzinome einer engmaschigen Überwachung überlegen ist, ist derzeit unklar und wird durch eine laufende prospektive randomisierte Studie geprüft.

## Hamartomatöse Polyposis-Syndrome

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Aufgrund der Seltenheit der Krankheitsbilder können derzeit noch keine generellen Überwachungsempfehlungen gegeben werden. Die meisten Studien sind retrospektiv und umfassen kleine Fallzahlen. Nach diesen Studien ist das relative Risiko eines Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom zur Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms deutlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (siehe oben). Darüber hinaus ist das Risiko für eine Reihe von weiteren Tumoren signifikant erhöht. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes sollten diese Patienten in enger Abstimmung mit erfahrenen Zentren behandelt werden. Neben der intestinalen und extraintestinalen Karzinomfrüherkennung 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 Gastrointestinaltraktes bereits etwa ab dem zehnten Lebensjahr erfolgen.

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

## Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

### Risikogruppen

#### Colitis ulcerosa

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

Evidenzstärke 2a

### ■ Anmerkungen

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

Die Colitis-ulcerosa-assoziierte intraepitheliale Neoplasie (insbesondere die Dysplasia associated lesion or mass) sollte anhand makroskopischer und mikroskopischer Kriterien von sporadischen Adenomen mit intraepithelialen Neoplasien abgegrenzt werden (563).

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

#### Morbus Crohn

Beim Morbus Crohn ist ebenfalls von einem erhöhten KRK-Risiko auszugehen, dieses ist jedoch im Vergleich zur Colitis ulcerosa noch

unzureichend charakterisiert, möglicherweise aber geringer. Es besteht ein erhöhtes Dünndarmkarzinomrisiko.

Evidenzstärke 2a

#### ■ Anmerkungen

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

#### Andere entzündliche

##### Dickdarmerkrankungen

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

Evidenzstärke 5

#### ■ Anmerkungen

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

#### Primärprävention

##### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### ■ Anmerkungen

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 (39, 138, 429). In einer Kohortenstudie war das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, für Patienten mit langjähriger Aminosalicylattherapie signifikant verringert (379). Eine Dauergabe von Aminosalicylaten scheint demnach das KRK-Risiko zu senken. Eine Fortführung der Aminosalicylattherapie zur Karzinomprophylaxe sollte mit dem Patienten individuell anhand vorliegender Risikofaktoren besprochen werden. Sie ersetzt nicht die Notwendigkeit einer regelmäßigen endoskopischen Überwachung. Bei Colitis-ulcerosa-Patienten mit zusätzlich vorliegender PSC scheint eine Ursodeoxycholsäure-Therapie (UDCA) einen protektiven Effekt auf die kolorektale Neoplasie-Entstehung zu besitzen (417).

Folsäure besitzt möglicherweise einen protektiven Effekt bei Patienten mit Colitis ulcerosa (315), weitere Studien sind jedoch erforderlich.

#### Vorsorge

##### Colitis ulcerosa

##### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### ■ Anmerkungen

Die Mortalität an kolorektalen Karzinomen kann bei Kolitispatienten durch regelmäßige koloskopische Überwachung offenbar signifikant gesenkt werden (101, 113, 281). Stufenbiopsien sollten hierbei möglichst in der Remission gewonnen werden, da die histomorphologische Abgrenzung von entzündlichen gegenüber low-grade intraepithelialen neoplasti-

schen Veränderungen schwierig sein kann. Es sind mindestens vier 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 das Vorliegen von intraepithelialen Neoplasien vorliegt, bei Entnahme von 56 Biopsien steigt die Sicherheit auf 95% (471).

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

rapie sowie eine Kontrollkoloskopie nach drei bis sechs Monaten erfolgen und das weitere Vorgehen individuell mit dem Patienten abgesprochen werden.

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

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

Die vor allem in Skandinavien teilweise geübte prophylaktische Proktokolektomie nach langjähriger Pankolitis ohne vorher durchgeführte regelmäßige endoskopische Überwachung wird nicht empfohlen (436).

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

### Morbus Crohn

#### ■ Empfehlung

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

Evidenzstärke 5

#### ■ Anmerkungen

Da die endoskopische Diagnostik im Krankheitsverlauf bei jedem Patienten individuell zu planen und an aktuelle Problemstellungen anzupassen ist, andererseits aber keine Daten über die Wertigkeit einer endoskopischen Überwachung vorliegen, sind generelle Empfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt trotz des

oben beschriebenen erhöhten Risiken 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.

## D1.4 Themenkomplex IV: Durchführung und Polypenmanagement

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

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

Evidenzstärke 1b

#### ■ Anmerkungen

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

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

### Sigmoidoskopie versus Koloskopie

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Zur Abklärung eines positiven FOBT-Testes bzw. eines Tumorverdachtes wird die Koloskopie gefordert, da hiermit auch die rechtsseitig auftretenden Adenome und Karzinome erkannt werden. Wird initial eine Sigmoidoskopie durchgeführt, sollte beim Nachweis neoplastischer (adenomatöser) Polypen eine komplette Koloskopie erfolgen (258, 332, 441, 450, 486, 497). Bis auf eine Arbeit (567) zeigen alle weiteren Arbeiten, dass auch beim sigmoidoskopischen Nachweis von Adenomen kleiner als 5 mm und unabhängig von der Anzahl der Adenome eine vollständige Koloskopie durchgeführt werden sollte (441, 450).

### Abhängigkeit der Diagnostik von der Histologie eines sigmoidoskopisch nachgewiesenen Polypen

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Bei hyperplastischen Polypen ist die Datenlage nicht einheitlich. Entsprechend einiger Arbeiten scheint auch bei hyperplastischen Polypen im Rektosigmoid das Risiko proximaler Adenome erhöht zu sein (258, 335). Entsprechend

anderer Arbeiten (435, 454, 492, 603) ist dieses Risiko jedoch nicht erhöht. Überwiegend wird keine weitere Diagnostik empfohlen.

## Chromoendoskopie

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

## Zoomendoskopie

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

## Schlingenektomie versus Zangenbiopsie

### ■ Empfehlung

Um eine repräsentative histologische Aussage zu erhalten und zur definitiven Therapie müssen Polypen > 5 mm vollständig durch Schlingenektomie oder chirurgisch abgetragen werden. Polypen ≤ 5 mm sollten generell mit der Zange entfernt werden.

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

## Polypektomiedurchführung

### ■ Empfehlung

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

Bei Karzinomnachweis muss der histologische Befund folgende Merkmale enthalten (124):

- Ausmaß der Tiefeninfiltration (pT-Kategorie)
- Histologischer Differenzierungsgrad (Grading)
- Das Vorhandensein oder Fehlen von Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation)
- Beurteilung der Resektionsränder (R-Klassifikation) im Hinblick auf die lokale Entfernung im Gesunden

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

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

Die Lokalisation der Polypen im Kolon erfolgt entsprechend der oben angegebenen Kriterien. In besonderen Fällen kann eine endoskopische Markierung präoperativ angezeigt sein. Eine Alternative ist die intraoperative Koloskopie zur Lokalisation des Polypen bzw. dessen Abtragungsstelle.

## Polypenmanagement (Nachsorge)

### ■ Empfehlung

Nach Abtragung singulärer oder multipler, ausschließlich nicht-neoplastischer Polypen besteht keine Notwendigkeit einer endoskopischen Nachsorge (435, 454, 492).

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

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

Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in fünfjährigen Abständen angezeigt (34, 88, 246, 359, 389, 399, 403, 485, 553, 579).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Die Nachsorge nach Ektomie kolorektaler Adenome reduziert die Entwicklung von Karzinomen um 70–90% (106, 585). Der Zeitpunkt der Kontrollendoskopie nach kompletter Polypektomie wird heute auch risikostratifiziert nach Anzahl, Größe und Histologie diskutiert (579). Dabei weisen größere Adenome oder Adenome mit einer villösen Komponente eine höhere Rate synchroner und metachroner Läsionen auf. Bei multiplen Adenomen ist die Wahrscheinlichkeit übersehener Polypen bei einer vermutlich höheren Rate metachroner Läsionen ebenfalls erhöht. Daher sollte bei

diesen Voraussetzungen eine Kontrollendoskopie nach drei Jahren erfolgen. Ob bei allen anderen Fällen eine Kontrolle nach fünf Jahren genügt, muss derzeit noch offen bleiben (579). Wenngleich keine validen Daten verfügbar sind, sollten bezüglich einer Nachsorge auch das Patientenalter, Ko-Morbiditäten und andere Risikofaktoren Berücksichtigung finden (35).

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

Bei makroskopisch kompletter, aber histologisch aufgrund der Diathermieschäden bzw. nach „piecemeal“-Resektion unsicherer Abtragung im Gesunden sollte bei Adenomen mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie eine endoskopisch biopsische Kontrolle der Abtragungsstelle zeitnah erfolgen (399, 586).

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

## Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

## Vorgehen bei Adenomen mit Karzinom

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

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

- Low risk: pT1, low grade (G1, G2, L0): Kontrollendoskopie nach sechs, 24 und 60 Monaten
- High risk: pT1, high grade (G3, G4) oder L1: radikale chirurgische Therapie und anschlie-

ßend Kontrollendoskopie nach 24 und 60 Monaten (174, 388, 604)

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

## D1.5 Themenkomplex V: Präoperative Diagnostik und Chirurgie

### Einleitung

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

Die Therapie kolorektaler Karzinome sollte grundsätzlich auf der Basis einer histologischen Untersuchung geplant werden. Als Karzinome gelten Veränderungen, bei denen atypische epitheliale Formationen in der Submukosa infiltrieren (pT1 oder mehr). Nicht einbezogen sind so genannte Mukosakarzi-

me oder so genannte intraepitheliale Karzinome (pTis), bei denen keine Metastasierung erfolgt und die durch lokale Abtragungen im Gesunden ausreichend behandelt werden.

### Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen

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

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

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

### Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

#### ■ Empfehlung

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

- Digital-rektale Untersuchung (Evidenzstärke 5)
- Komplette Koloskopie mit Biopsie (Evidenzstärke 4)

- Im Falle einer nicht-passierbaren Stenose Koloskopie drei bis sechs Monate postoperativ (Evidenzstärke 3b)
- Abdomensonographie (Evidenzstärke 5)
- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen (Evidenzstärke 4)  
Empfehlungsgrad jeweils A, starker Konsens
- CEA-Bestimmung (Evidenzstärke 1a)  
Empfehlungsgrad B, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

Die digital-rektale Untersuchung erlaubt eine orientierende Beurteilung der Sphinkterfunktion sowie der Tiefeninfiltration bei tief sitzenden Rektumkarzinomen und lässt damit eine gewisse Abschätzung des Sphinktererhaltes zu. Die perkutane Sonographie des Abdomens wird in der Regel als orientierende Untersuchung des Abdomens (Leber, Aszites, Gallensteine) durchgeführt. Sie liefert des Weiteren Hinweise auf organüberschreitend wachsende Kolonkarzinome. Verdächtige Befunde an der

Leber müssen durch ein weiteres bildgebendes Verfahren abgeklärt werden (siehe unten). Ein Röntgen-Thorax in 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 (96, 135, 526).

#### ■ Empfehlung

Folgende Untersuchungen können im Einzelfall nützlich sein:

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

#### ■ Anmerkungen

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

Die Spiral-Computertomographie des Thorax dient der Abklärung eines Verdachts von Lungenmetastasen.

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

## Spezielle Diagnostik beim Rektumkarzinom

### ■ Empfehlung

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

- Starre Rektoskopie (Evidenzstärke 1c)
- Endosonographie (Evidenzstärke 2b)  
Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Folgende Untersuchungen können im Einzelfall nützlich sein:

- Becken-CT oder -MRT (Evidenzstärke 2a)
- Sphinkter-Manometrie (Evidenzstärke 4)
- Gynäkologische Untersuchung (Evidenzstärke 5)
- Zystoskopie (Evidenzstärke 5)  
Empfehlungsgrad B, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

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

Außer bei eindeutigen uT1–2, uN0-Karzinomen ist zum lokalen Staging eine Computertomographie oder MRT wünschenswert (309). Die CT hat den Vorteil einer flächendeckenden Verfügbarkeit. Die Sensitivität für die Beurteilung der Tiefeninfiltration betrug in Studien 66–88%, die Sensitivität für das Vorhandensein von Lymphknoten ist geringer und

beträgt etwa 60% (103). Viel versprechend sind erste Ergebnisse über eine Anwendung der Mehrzeilen-Spiral-CT mit der Möglichkeit von sekundären Rekonstruktionen (365). Die Dünnschicht-MRT erlaubt mit hoher Genauigkeit die Darstellung der mesorektalen Faszie und die Beziehung des Tumors zu ihr (48, 71, 75, 76). In neuesten Studien war die MRT der CT in Bezug auf eine korrekte Beurteilung einer Infiltration der mesorektalen Faszie unter Einsatz besonderer Techniken überlegen (362). Die Sphinkter-Manometrie hat im Allgemeinen keinen Einfluss auf den Therapieentscheid bezüglich des Sphinktererhaltes über das Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung und der differenzierten Anamnese hinaus. In unklaren Fällen kann sie eine Entscheidung bezüglich des Sphinktererhaltes erleichtern.

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

## Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

### Intraoperatives Staging

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 5, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Insbesondere subseröse Lebermetastasen können jeglicher präoperativen bildgebenden Un-

tersuchungsmethode entgehen. Daher ist eine intraoperative Inspektion und Palpation der Leber immer erforderlich.

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

### Intraoperative pathologische Diagnostik

Allgemein ist die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung sehr zurückhaltend zu stellen. Häufigste Indikation ist die Verifikation von Strukturen mit Verdacht auf Fernmetastasen, z. B. am Peritoneum, in der Leber oder in nicht regionären (z. B. 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 Resektionsrandes für die Indikation zu einer Erweiterung zur Rektumexstirpation von Bedeutung sein.

Bei möglicher Segment- und tubulärer Resektion wegen großer, polypöser, insbesondere villöser Tumoren des Kolons, bei denen prätherapeutisch eine Karzinomdiagnose nicht gesichert werden konnte, ist eine Dignitätsbeurteilung im Schnellschnitt aus untersuchungstechnischen Gründen (Untersuchung multipler Gewebeblöcke!) 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 Schnell-

schnittuntersuchungen strikt vermieden werden, da hierbei stets die Gefahr einer örtlichen Tumorzell dissemination besteht, was mit einer signifikanten Verringerung der Überlebenschancen einhergeht (610). Dies begründet die En-bloc-Resektion in allen Fällen von Tumoradhärenzen zu benachbarten Organen oder sonstigen Strukturen (siehe Abschnitt Multiviszerale Resektion).

### Radikalchirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

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

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

### Onkologische Grundsätze

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

prospektiver Beobachtungsstudien und theoretischer Überlegungen.

### **Radikale chirurgische Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation**

- Karzinome des Zökums und des Colon ascendens  
 Regeloperation ist die Hemikolektomie rechts mit radikulärer Durchtrennung der A. colica dextra und der A. ileocolica. Die A. colica dextra entspringt ganz überwiegend aus der A. colica media und in weniger als 15% aller Fälle aus der A. mesenterica superior (551). Der Stamm der A. colica media wird erhalten, die nach rechts ziehenden Äste der A. colica media werden zentral durchtrennt. Das große Netz wird im Bereich des Tumors (z. B. rechte Flexur) mit entfernt.
- Karzinome der rechten Flexur und des proximalen Colon transversum  
 Regeleingriff ist die erweiterte Hemikolektomie rechts. Hierbei wird zusätzlich die A. colica media am Ursprung der A. mesenterica superior zentral ligiert. Die distale Resektionsgrenze liegt nahe der linken Flexur. Das große Netz wird mit dem Ligamentum gastrocolicum und der Arkade der A. und V. gastroepiploica dextra unter Schonung der großen Magenkurvatur korrespondierend zur Lage des Karzinoms am Querkolon reseziert. Bei Karzinomen der rechten Flexur werden die Lymphknoten über dem Pankreaskopf abdisseziert, bei solchen im Bereich der linken Flexur am Pankreasunterrand.
- Karzinome des mittleren Transversumdrittels  
 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 (siehe oben).

- Karzinome des distalen Transversumdrittels 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 abgangsnaher 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 Tumorlokalisation und der Durchblutung kann die rechte Kolonflexur erhalten werden. Die Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica superior sollten aus diagnostischen Gründen bis zur Aorta disseziert werden.
- Karzinome des Colon descendens und proximalen Sigmas  
 Regeleingriff ist die Hemikolektomie links mit radikulärer Unterbindung der A. mesenterica inferior. Die distale Resektionsgrenze am Darm liegt im oberen 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 sicher zu stellen.
- Tumoren des mittleren und distalen Sigmas  
 Regeloperation ist die (radikale) Sigmaresektion. Die A. mesenterica inferior wird zentral oder distal des Abgangs der A. colica sinistra unterbunden. Ein onkologischer Vorteil der stammnahen Unterbindung der A. mesenterica inferior ist nicht erwiesen. Die Resektionsebenen am Darm finden sich im Bereich des Colon descendens und im oberen Rektumdrittel.

### **Radikale chirurgische 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 (so genannte radikale Resektion nach internationalem Dokumentationssystem für das kolorektales Karzinom (160, 511). Nur in streng selektionierten Fällen ist eine kurative Resektion durch lokale Maßnahmen möglich.

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

- Die (tiefe) anteriore Rektumresektion
- Die abdomino-perineale Rektumexstirpation
- Die intersphinkteräre Rektumresektion (auch als abdomino-perianale Rektumresektion bezeichnet). Diese Operation setzt besondere Erfahrung voraus.

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

### Onkologische Grundsätze

Die operative Therapie sollte folgende Grundsätze beinhalten:

- Die Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes mit Absetzung der A. mesenterica inferior zumindest distal des Abgangs der A. colica sinistra. Die abgangsnaher Unterbindung der A. mesenterica inferior hat keine prognostische Bedeutung, sie wird aber meistens aus operationstechnischen Gründen zur ausreichenden Mobilisation des linken Hemikolons zur Rekonstruktion durchgeführt (13). Der Wert einer Dissektion der Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica inferior proximal des Abgangs der A. colica sinistra ist nicht gesichert (Evidenzstärke 2b) (422, 502, 521).
- Die komplette Entfernung des Mesorektems beim Karzinom des mittleren und un-

teren Rektumdrittels und die partielle Mesorektumexzision beim Karzinom des oberen Rektumdrittels durch scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis (totale mesorektales Exzision) (66, 229).

- Die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstandes (siehe unten).
- In der Regel die En-bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen (mutiviszerales Resektion) zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzell dissemination (242).
- Die Schonung der autonomen Beckenerven (Nn. hypogastrici, Plexus hypogastrici inferiores et superior) (150, 227).

### Vorgehen bei Tumoren des oberen Rektumdrittels

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

Evidenzstärke 3b (229, 245, 456, 493)

### Vorgehen bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels

#### ■ Empfehlung

Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt die totale mesorektales Exzision (TME) bis zum Beckenboden unter Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nn. hypogastrici und der Plexus hypogastrici

inferiores (77, 81, 93, 149, 151, 227, 230, 278, 279, 369, 438).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b

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

Nach totaler mesorektaler Resektion mit nachfolgender spinkternaher Anastomose ist potenziell mit unter Umständen 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:

- Colon-J-Pouch
- Transverse Koloplastik
- 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 Mesokolon nicht immer technisch durchführbar. Alternativen sind die Seit-zu-End-Anastomosen und die transverse Koloplastik, deren endgültiger Stellenwert allerdings aufgrund kleiner Fallzahlen bzw. widersprüchlicher Resultate noch nicht end-

gültig beurteilt werden kann (46, 123, 182, 219, 244, 248, 337, 348, 606, 607).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b–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 (143, 277, 317, 361).

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) (238, 366, 498, 587).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

Bei T1-High-risk-Karzinomen (G3–4 und/oder 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 Vorgehen bei Adenomen mit Karzinom)

## 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 Verlaufsbeobachtung zur Anwendung kommen sollte (185, 313, 360, 375, 481).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, mehrheitliche Zustimmung

Auch bezüglich der Vorteile der Lebensqualität nach laparoskopischen Resektionen sind keine überzeugenden Vorteile erkennbar (574).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, mehrheitliche Zustimmung

#### ■ Anmerkungen

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

## Sondersituationen

### Multiviszerele Resektion

Bei Adhärenz eines Tumors an Nachbarorganen ist makroskopisch nicht sicher zu klären, ob es sich um eine Infiltration des Karzinoms in das Nachbarorgan oder nur um eine peritumoröse Entzündungsreaktion handelt. In solchen Fällen sollten Biopsien und Schnellschnittuntersuchungen strikt vermieden werden, da hierbei stets die Gefahr einer örtlichen Tumorzell dissemination besteht, was mit einer signifikanten Verringerung der Überlebenschancen einhergeht (610). Daher sollte eine En-bloc-Resektion der befallenen Organe durchgeführt werden (multiviszerele Resektion). Im Falle des Rektumkarzinoms können totale Beckenexenterationen notwendig werden. Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### Mehrfachkarzinome des Kolorektums

In diesen Fällen sollte keine regelhafte Kolektomie erfolgen, sondern das Vorgehen unter Berücksichtigung der Erfordernisse der einzelnen Karzinome erfolgen, d. h. auch unter Umständen 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 geeignet erscheinenden Fällen kann bei einem Ileus die Einlage eines endoluminalen Stents diskutiert werden (286). Ein Ileus in Verbindung mit einem Rektumkarzinom geht in der Regel mit weit fortgeschrittenen Karzinomen einher, sodass fast immer eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie anzustreben ist (siehe Themenkomplex VI). Aus diesem Grund wird bei dieser Situation häufig primär ein Transversostoma rechts angelegt. Eine tumorbedingte Blutung ist sehr selten relevant für einen Therapieentscheid.

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

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

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

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 Proktokolektomie bei einem Rektumkarzinom. Eine vergleichende Studie steht aus (siehe auch Themenkomplex III, Abschnitt Vorsorge).

### **Karzinome auf dem Boden einer Colitis ulcerosa**

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### **Postoperative pathohistologische Diagnostik**

Folgende Angaben durch den Pathologen sind erforderlich (110-112, 220, 236, 237, 239, 240, 273, 319, 326, 504, 589, 593):

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

#### ■ Anmerkungen

Zunehmend wird vor allen Dingen nach neo-adjuvanter Radiochemotherapie das Ausmaß der eingetretenen pathohistologisch fassbaren Remission in Anlehnung an *Dworak* (137) und *Wittekind* (590) klassifiziert.

### **Die Untersuchung auf Mikrosatelliten-instabilität erfolgt fakultativ bei Verdacht auf Vorliegen eines HNPCC**

Empfehlungsgrad jeweils A

#### ■ Anmerkungen

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

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

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 (100).

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

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

- Grad 1: Intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt größer als 5 mm, kein Coning
- Grad 2: Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche, mäßiges Coning, Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur)
- Grad 3: Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria

### D1.6 Themenkomplex VI: Adjuvante und neoadjuvante Therapie

#### Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

##### Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen

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

Für Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert. Patienten des UICC-Stadiums II und III sollten möglichst in kontrollierte Studien eingebracht werden, um Aufschluss über die Indikationsstellung und die optimale adjuvante Therapie zu erhalten. Der Verlauf von Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden, ist im Rahmen der Qualitätssicherung hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, der Überlebensrate und von Nebenwirkungen zu dokumentieren. Die

Durchführung der adjuvanten Chemotherapie erfordert einschlägige Erfahrung und insbesondere die Kenntnis der entsprechenden Dosisreduktionsschemata, die bei auftretender Toxizität eingehalten werden müssen.

##### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens

##### ■ Anmerkungen

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

##### ■ Empfehlung

Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht, allgemeine Kontraindikationen (Tabelle 4) sind zu berücksichtigen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

##### ■ Anmerkungen

In randomisierten Studien zum Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen waren ältere Patienten unterrepräsentiert. Eine prospektive Kohortenstudie mit Patienten über 67 Jahren mit Kolonkarzinom zeigte jedoch einen signifikanten Überlebensvorteil

Tabelle 4. Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen.

1	Allgemeinzustand schlechter als 2 (WHO)
2	Unkontrollierte Infektion
3	Leberzirrhose Child-Pugh B und C
4	Schwere koronare Herzkrankheit; Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
5	Präterminale und terminale Niereninsuffizienz
6	Eingeschränkte Knochenmarkfunktion
7	Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

durch eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation (262). Dieses Ergebnis wurde durch eine gepoolte Analyse von sieben Studien mit 500 Patienten über 70 Jahren bestätigt (476). In dieser Studie war die Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht altersabhängig, es kam jedoch häufiger zur Leukozytopenie bei den älteren Patienten. In einer weiteren Studie trat als einzige Nebenwirkung eine Stomatitis häufiger in der Gruppe mit Patienten über 70 Jahren auf (430). Die adjuvante Chemotherapie scheint demnach in den meisten Fällen auch von älteren Patienten gut vertragen zu werden.

### ■ Empfehlung

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

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

Auch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten war in mehreren Studien ein unabhängiger prognostischer Faktor (92, 319). So betrug bei 222 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium II die 5-Jahres-Überlebensrate 49% für Patienten, bei denen weniger als sieben Lymphknoten untersucht worden waren, verglichen mit 68% für Patienten mit sieben oder mehr untersuchten Lymphknoten (92). Es existieren jedoch keine Daten zum Zusammenhang der untersuchten Lymphknoten und dem Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie, sodass eine niedrige Anzahl von untersuchten

Lymphknoten derzeit keine Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie im Stadium II ist.

### ■ Empfehlung

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

- Mayo-Schema  
20 mg/m<sup>2</sup> Folinsäure (rasche intravenöse Infusion) plus 425 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (Bolusinjektion innerhalb von weniger als 5 Minuten) in Woche 1, 4 und 8 jeweils von Tag 1–5  
Drei weitere Zyklen alle fünf Wochen, insgesamt sechs Zyklen
- NSABP-Schema  
Einmal pro Woche über insgesamt sechs Wochen 500 mg/m<sup>2</sup> Folinsäure (2-Stunden-Infusion), anschließend 500 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (1-Stunden-Infusion), alle acht Wochen insgesamt vier Zyklen  
Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1a, Konsens
- LV5FU2 + Oxaliplatin  
Folinsäure (200 mg/m<sup>2</sup> als 2-Stunden-Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-Fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> als Bolus, danach 600 mg/m<sup>2</sup> als 22-Stunden-Infusion, Tag 1 und 2) in Kombination mit Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> als 2-Stunden-Infusion, Tag 1)  
Ein Zyklus umfasst zwei Wochen, insgesamt 12 Zyklen  
Das Rezidivrisiko kann durch diese Kombination weiter gesenkt werden.  
Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, Konsens

### ■ Anmerkungen

Durch eine Kombination aus 5-Fluorouracil und Folinsäure konnte in mehreren randomisierten Studien eine signifikante Senkung der Rezidivrate sowie des Gesamtüberlebens gezeigt werden (4, 170, 406). Die Gesamtmortalität wird durch die Kombination aus 5-Fluorouracil und Folinsäure im Vergleich zur

alleinigen Operation um zirka fünf Prozentpunkte gesenkt (133). Werden nur Patienten im Stadium III berücksichtigt, betrug die Senkung in einer Studie 12 Prozentpunkte (4). Die früher eingesetzte Kombination aus 5-Fluorouracil und Lemamisol war der Kombination aus 5-Fluorouracil und Folinsäure signifikant unterlegen (7, 431, 591). Auch der 17-1A Antikörper verbessert die Effekte einer Chemotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure nicht (437). Eine portalvenöse Infusion hatte in der Mehrzahl der Studien keinen Vorteil gegenüber einer systemischen Verabreichung der Chemotherapie (166, 392, 466).

Eine große randomisierte Studie mit 2246 Patienten verglich eine adjuvante Chemotherapie, bestehend aus 5-Fluorouracil/Folinsäure mit dem FOLFOX Schema (LV5FU2 + Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>) alle zwei Wochen über 12 Zyklen. Nach drei Jahren zeigte sich im krankheitsfreien Überleben eine signifikante Überlegenheit für die Chemotherapie mit Oxaliplatin (78,2% versus 72,9%) (27). Obwohl die mittlerweile veröffentlichte Studie zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz nur in Abstract-Form vorlag, wurde aufgrund der Eindeutigkeit der Daten im Plenum eine stärkere Empfehlung für das FOLFOX-Schema als für die lediglich 5-Fluorouracil/Folinsäure enthaltenden Chemotherapieprotokolle ausgesprochen.

### ■ Empfehlung

Eine Indikation für eine postoperative adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen besteht nicht.  
Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Die vorhandenen Studien beziehen sich nur auf Lebermetastasen. Einzelne retrospektive Studien oder Fallsammlungen haben einen möglichen positiven Effekt einer adjuvanten Chemotherapie auf das Gesamtüberleben nach Lebermetastasenresektion gefunden (25, 162). Eine kleinere prospektive Studie zeigte

ein verbessertes krankheitsfreies Überleben nach vier Jahren, jedoch ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (283). Die einzige größere randomisierte prospektive Studie mit 226 Patienten konnte keinen positiven Effekt durch eine adjuvante Chemotherapie zeigen (340), sodass diese außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen werden kann.

### ■ Empfehlung

Außerhalb von Studien ist eine neoadjuvante Chemotherapie bei resektablen Leber- und Lungenmetastasen nicht indiziert. Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

## Adjuvante und neoadjuvante Therapie beim Rektumkarzinom

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

Als Nachteil der präoperativen RCT muss das potenzielle „Overstaging“ und die daraus resultierende Überbehandlung von Patienten gewertet werden, bei denen fälschlicherweise ein wanddurchsetzender (T3) oder Lymphknotenpositiver Tumor diagnostiziert wurde. Prinzipiell stehen zur präoperativen Diagnostik die klinische Untersuchung (Mason-Kriterien), die Endosonographie sowie die CT- und MRT-Untersuchung zur Verfügung. Grundlage der Beurteilung der T- und N-Kategorie bildet die Endosonographie, innovative Möglichkeiten zur

Abschätzung der Tumorausdehnung, insbesondere im Bezug auf den zirkumferenziellen Resektionsrand, stellt die hoch auflösende Dünnschicht-MRT dar.

### ■ Empfehlung

T4-Tumoren sollten mit präoperativer Radiochemotherapie behandelt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nach präoperativem Staging oder explorativer Laparotomie primär nicht oder nicht sicher R0-resektablen Tumoren ist eine präoperative Radiotherapie indiziert. Zur Maximierung der Tumorschrumpfung vor Operation sollte die Radiotherapie konventionell fraktioniert sowie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle mit einer simultanen, 5-FU-basierenden Chemotherapie kombiniert werden. Nach Abschluss der Radiotherapie wird bis zur Operation vier bis sechs Wochen gewartet (177, 458). Bei R0-operablen Tumoren im UICC-Stadium II und III ist eine präoperative Radio-/Radiochemotherapie wohl begründet (5, 276, 478). Dabei stehen zurzeit zwei Fraktionierungsschemata zur Verfügung: die Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy in Einzeldosen von 5 Gy an fünf aufeinander folgenden Tagen, unmittelbar gefolgt von der Operation, und die konventionell fraktionierte Bestrahlung bis 50,4 Gy, gefolgt von der Operation nach vier bis sechs Wochen. Bei der konventionell fraktionierten Bestrahlung

werden sechs Kurse 5-FU-basierter Chemotherapie appliziert (zwei simultan zur Radiotherapie und vier weitere postoperativ als adjuvante Chemotherapie). Die Rolle der Chemotherapie im Rahmen der präoperativen Radiochemotherapie ist bislang jedoch noch nicht gesichert und wird in Studien untersucht (EORTC 22921).

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

Daten zum Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie nach pathologisch bestätigter adäquater Mesorektumexzision und einem Abstand des Tumors zum 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 Rektumdrittel, auch höher liegen.

Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium II und III sollten in randomisierte Studien einge-

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3a, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

- Die Daten der amerikanischen Adjuvantstudien (siehe oben) beziehen sich aus-

schließlich auf Rektumtumoren mit einem Abstand des distalen Tumorpols von der Anokutanlinie bis 12 cm, gemessen mit einem starren Rektoskop.

- In der holländischen TME-Studie konnte bei Tumoren im oberen Rektumdrittel (10–15 cm ab Anokutanlinie) keine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate nachgewiesen werden (276).

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

- In der norwegischen Adjuvantstudie von *Tveit* et al. (siehe oben) waren Patienten im oberen Rektumdrittel eingeschlossen (545).
- Bei der Analyse der holländischen TME-Studie handelt es sich um eine explorative Subgruppenanalyse. Daher wurde von den Autoren konsequenterweise nicht gefolgert, dass Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel keiner Radiotherapie bedürfen.
- Eine aktuelle Analyse der deutschen CAO/ARO/AIO-Studie-94 zeigte keinen signifikanten Unterschied der Lokalrezidivraten zwischen Tumoren im mittleren und oberen Rektumdrittel (478).

### ■ Empfehlung

Die adjuvante Therapie sollte vier bis sechs Wochen nach der Operation beginnen.

Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3a, starker Konsens

Die Strahlentherapie sollte zeitgleich zum ersten und zweiten Chemotherapiezyklus erfolgen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Nach dem NCI-Schema beginnt die adjuvante Therapie vier bis acht Wochen ab Operation

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

Nach den von *O'Connell* et al. veröffentlichten Studienergebnissen kann während der gesamten Bestrahlung statt der 5-FU-Bolusgabe auch eine niedrigdosierte 5-FU-Dauerinfusion in einer Dosierung von 225 mg/m<sup>2</sup> KO pro Tag verabreicht werden (407). Eine weitere mögliche Modifikation des NCI-Schemas betrifft den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Radiotherapie. Tumor- und strahlenbiologische Gründe sprechen für ein enges zeitliches Intervall zur Operation. In einer kürzlich publizierten koreanischen Studie konnte – bei ansonsten völlig identischer Behandlung – allein durch den frühzeitigen Beginn der Radiotherapie zeitgleich mit den ersten beiden postoperativen Chemotherapiekursen ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben erreicht werden (321). Der postoperative Arm der deutschen Studie CAO/ARO/AIO-94 berücksichtigte beide Modifikationen und kann als Alternative zum NCI-Schema empfohlen werden (478) (RCT-Beginn vier Wochen nach Operation, 1000 mg/m<sup>2</sup> pro Tag 5-FU als 120-Stunden-Dauerinfusion in der ersten und fünften Bestrahlungswoche, vier Kurse adjuvante Chemotherapie 5-FU-Bolus in einer Dosie-

rung von 500 mg/m<sup>2</sup> pro Tag über fünf Tage, drei Wochen Pause).

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

## D1.7 Themenkomplex VII: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation

### ■ Empfehlung

Eine palliative Chemotherapie sollte bei nachgewiesenen inoperablen Metastasen auch bei Fehlen von metastasenbezogenen Symptomen durchgeführt werden. Bei der Indikationsstellung sind mögliche Kontraindikationen zu be-

rücksichtigen. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1a, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Grundsätzlich besteht eine chemotherapeutische Behandlungsindikation bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar und ist nur im Zusammenhang mit Ko-Morbidität zu sehen (36).

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

Ausnahmen ergeben sich bei Kontraindikation gegen die gewählte Chemotherapie oder bei entsprechend schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 60). Eine tumorbedingte Reduktion des Karnofsky-Index stellt nur eine relative Kontraindikation dar. Die prognostischen Faktoren alkalische Phosphatase und Leukozyten konnten nur im Zusammenhang mit einer reinen 5-Fluorouracil/Folinsäure-Therapie als prognostisch relevant nachgewiesen werden (297). Für die neuen Kombinationen mit 5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin oder Irinotecan liegen hierzu noch keine entsprechenden Ergebnisse vor.

#### ■ Empfehlung

Folgende Chemotherapieschemata können in der Erstlinientherapie eingesetzt werden:

- 5-Fluorouracil/Folinsäure (DeGramont-Schema)  
Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1a, starker Konsens
- Capecitabine mono  
Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1b, starker Konsens
- Irinotecan + 5-Fluorouracil/Folinsäure entsprechend des FOLFIRI-Protokolls  
Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

- Oxaliplatin + 5-Fluorouracil/Folinsäure entsprechend des FOLFOX-Protokolls  
Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

In der Regel sollte aufgrund der höheren Ansprechrate in der Erstlinientherapie eine Kombinationstherapie eingesetzt werden.

#### ■ Anmerkungen

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

#### Monotherapie

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

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

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

**Kombinationsprotokolle**

In Studien waren sowohl Oxaliplatin als auch Irinotecan in Kombination mit 5-FU/FS einer Monotherapie mit 5-FU überlegen (119, 131, 474). Bei der Wahl der Kombinationsprotokolle kann grundsätzlich gesagt werden, dass die Kombination aus 5-FU/Folinsäure in der Bolusapplikation + Oxaliplatin oder Irinotecan eine höhere Toxizität im Vergleich zu den 5-FU-Infusionsprotokollen + Oxaliplatin oder Irinotecan aufweisen. Beim Vergleich der möglichen 5-FU-Infusionsprotokolle ergibt sich – bedingt durch eine geringere Folinsäuredosis bei gleicher Wirksamkeit – ein Vorteil der 14-tägigen FOLFIRI- oder FOLFOX-Protokolle gegenüber den wöchentlichen FUFIRI- oder FUFOX-Protokollen. Somit bieten die wöchentlichen Protokolle keinen Vorteil. Bei der Wahl für eine Irinotecan- oder Oxaliplatin-Kombination sollte das Toxizitätsspektrum Beachtung finden, insbesondere die Alopezie und Diarrhö bei den Irinotecan-Kombinationen auf der einen Seite bzw. die Neuropathie bei der Oxaliplatin-Kombination auf der anderen. Bevacizumab (Avastin®), ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF, hat in den USA aufgrund einer Phase-III-Studie bereits die Zulassung in Kombination mit einem i.v. Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapieprotokoll für die Erstlinientherapie erhalten.

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

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

**Vorgehen bei Versagen der Erstlinientherapie**

■ **Empfehlung**

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

- Irinotecan-Monotherapie (nur nach 5-FU/FS Monotherapie) Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 1b, Konsens
- Irinotecan + 5-FU/FS entsprechend dem FOLFIRI-Protokoll Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens
- Oxaliplatin + 5-FU/FS entsprechend dem FOLFOX-Protokoll Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens
- Cetuximab + Irinotecan (nur nach Irinotecan-Versagen) Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

■ **Anmerkungen**

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

Nach vorhergehender FOLFIRI-Therapie bietet sich eine Therapie entsprechend des FOLFOX-Protokolls (463, 539) oder Irinotecan plus Cetuximab an. Nach Beginn mit einer FOLFOX-Therapie bietet sich die Umstellung der Therapie auf FOLFIRI an (539). Nach 5-FU-Monotherapie sind Therapiemöglichkeiten die Irinotecan-Monotherapie (117, 465) oder die Therapie entsprechend des FOLFOX-Protokolls (463). Die Therapieabfolge 5-FU-Bolusprotokoll, gefolgt von 5-FU-Infusionsprotokollen, ohne Erweiterung durch eine zweite oder eventuell dritte Substanz, kann nicht mehr empfohlen werden.

Ebenso wie die Zweitlinientherapie wird auch die Drittlinientherapie von den vorausgehenden Therapien bestimmt. Randomisierte Phase-III-Studien zur Indikation und optimalen

Sequenz in der Drittlinietherapie liegen nicht vor. Mögliche Therapiekombinationen sind 5-FU/FS oder Capecitabin + Mitomycin (Evidenzstärke 5), Irinotecan/Cetuximab (Evidenzstärke 2a).

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

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

#### ■ Empfehlung

Wird das Ziel einer sekundären Metastasenresektion verfolgt, sollte die Kombination Oxaliplatin + 5-FU/FS entsprechend des FOLFOX-Protokolls eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

#### Vorgehen bei resektablen Metastasen

#### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

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

Die Indikation zur primären Resektion von Lungenmetastasen hängt ab von Lokalisation der Lungenmetastasen, etwaiger vorhandener Vorschädigungen sowie zu erwartetem Residualvolumen nach Resektion sowie Erfahrung des Operateurs (325). Es sollten parenchymchonende Verfahren angewendet werden. Voraussetzung ist, dass eine R0-Resektion grundsätzlich möglich erscheint. Die

Patienten sollten ausgewiesenen Zentren vorgestellt werden.

### **Vorgehen bei isolierten inoperablen Lebermetastasen**

#### ■ Empfehlung

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

#### ■ Anmerkungen

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

### **Resektion des Primärtumors bei primär metastasiertem kolorektalem Karzinom**

#### ■ Empfehlung

Eine Resektion des Primärtumors ist anzustreben, um Komplikationen wie Stenosen, Blutungen oder Tumoreinbruch in die Nachbarorgane zu vermeiden. Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### ■ Anmerkungen

Ist die Entfernung des Primärtumors nicht möglich, kann die Passage durch eine lokale Tumorbehandlung, eine Umleitungsoperation oder eine Stomaanlage erhalten oder wieder hergestellt werden (226). Zur lokalen Tumorbehandlung besteht die Möglichkeit einer Stentversorgung (38, 44, 330, 529, 544, 568) oder Durchführung einer Laser- bzw. Argonbeamer-

therapie (156, 187, 265). Beim Rektumkarzinom besteht zusätzlich die Möglichkeit der Radiochemotherapie (115).

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

### **Vorgehen beim Lokalrezidiv**

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

Beim lokoregionären Lymphknotenrezidiv beim Kolonkarzinom sollte, sofern möglich, der Versuch einer kurativen kompletten Resektion erfolgen (499).

### **Vorgehen bei nicht-hepatischen oder nicht-pulmonalen Fernmetastasen**

Bei isolierten Knochenmetastasen sollte bei Schmerzsymptomatik eine lokale Strahlentherapie eingeleitet werden. Hierbei zeigte sich in einer Metaanalyse die Einzelhochdosistherapie der fraktionierten Therapie äquipotent (595). Die Einzelhochdosistherapie sollte daher im Rahmen des gesamt-onkologischen Konzeptes bevorzugt werden. Zusätzlich kann eine Bisphosphonatgabe erfolgen. Bei Frakturgefährdung und drohender Querschnittlähmung ist eine Operation indiziert. Bei isolierten Hirnmetastasen sollte, falls möglich, eine operative Resektion erfolgen (155). Bei Inoperabilität ist

eine Strahlentherapie gegebenenfalls als stereotaktische Bestrahlung möglich (483).

## D1.8 Themenkomplex VIII: Nachsorge

Nach Diagnose und Therapie eines kolorektalen Karzinoms ist unabhängig vom Tumorstadium eine adäquate ärztliche Betreuung sinnvoll. Nach kurativer Therapie eines kolorektalen Karzinoms besteht für fünf Jahre ein erhöhtes Risiko für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv (3–24%), Fernmetastasen (25%) oder einen metachronen Zweitumor (1,5%–10%) (81, 89, 147, 209, 225, 233, 241, 373, 432, 598). Das Risiko ist höher bei genetischer Veranlagung (233) und bei fortgeschrittenen Tumorstadien (425, 494). Die Qualität und die Art des gewählten Operationsverfahrens beeinflussen die Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven und das Überleben (81, 241). Hieraus leitet sich grundsätzlich die Begründung für eine Nachsorge dieser Patienten ab: Ein Rezidiv sollte so früh entdeckt werden, dass ein operativer Zweiteingriff in kurativer Absicht möglich ist. Objektive Ziele sind neben der Heilung oder Lebensverlängerung bei Rezidiv der Nachweis von Zweitumoren sowie der Nachweis und die Beseitigung nicht rezidivbedingter Folgen der Tumorkrankheit oder der operativen Therapie (489). Subjektive Ziele der Nachsorge sind auf die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten ausgerichtet (489). Ein zusätzliches Ziel stellt die Qualitätskontrolle der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dar. Die Effektivität der Nachsorge scheint jedoch marginal mit im Mittel 1% verbessertem Überleben im Gesamtkollektiv der nachgesorgten Patienten (289). Daten aus 267 Artikeln zu diesem Thema wurden in einer Metaanalyse ausgewertet (290). Um einem Patienten mit kolorektalem Karzinom ein Langzeitüberleben zu ermöglichen, wurden 360 positive Nachsorgeteste und elf Zweitoperationen benötigt. Die übrigen 359 Nachsorgemaßnahmen und zehn Operationen waren entweder ohne therapeu-

tischen Gewinn oder mit negativen Auswirkungen verbunden (290).

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

Abweichend kann hiervon im Einzelfall nach leitliniengerechter Therapie bei Annahme eines hohen lokalen Rezidivrisikos aufgrund des endoskopischen oder intraoperativen Befundes (z. B. nach intraoperativer Tumoreröffnung) oder eines pathologischen Befundes (z. B. erhöhtes Risiko für Fernmetastasen bei Invasion perikolischer Venen (376, 528), angiolymphatischer Invasion (261, 300), G3–4-Tumoren oder pT2-Tumoren) eine engmaschigere Nachsorge angezeigt sein (siehe Themenkomplex IV).

### ■ Empfehlung

Nach R0-Resektion von kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums II und III sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (Tabelle 5) indiziert.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1a, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

■ Anmerkungen

Bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen (UICC-Stadium II und UICC-Stadium III) ist das Rezidivrisiko wesentlich höher (81, 89, 147, 209, 225, 233, 241, 373, 425, 432, 494, 598). Zum Nutzen von Nachsorgemaßnahmen bei diesem Tumor gibt es sechs randomisierte kontrollierte Studien (294, 352, 408, 424, 484, 495) (Tabelle 5), von denen nur zwei einen positiven Effekt auf das 5-Jahres-Überleben einer intensivierten Nachsorge im Vergleich zu einer „Standardnachsorge“ nachweisen konnten (424, 495). Fast alle Studien schlossen auch Patienten im UICC-Stadium I ein.

Eine der beiden positiven Studien verglich die Effizienz einer risikoadaptierten Nachsorge mit einer minimalen Nachsorge mit jeweils zusätzlicher Stratifizierung in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe für ein Rezidiv (495). Ein hohes Risiko lag vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Adenokarzinom des tiefen Rektums mit tiefer anteriorer Resektion, Adenokarzinom der linken Kolonflexur mit Infiltration der Serosa (Dukes B; T3), CEA präoperativ 7,5 ng/ml, Dukes C, schlechte Tumordifferenzierung (G3), muzinöses Adenokarzinom oder Siegelringzellkarzinom. Die

Häufigkeit von kurativen Rezidivoperationen unterschied sich nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Allerdings führte die risikoadaptierte Nachsorge zu mehr kurativen Zweitoperationen und einem besseren 5-Jahres-Überleben (495). Bevor eine derartige risikoadaptierte Nachsorge empfohlen werden kann, müssen weitere Studien abgewartet werden.

In der zweiten positiven Studie (424) unterschied sich die Art der eingesetzten Untersuchungsmethoden (klinische Untersuchung, Ultraschall, CEA, Röntgen-Thorax, Koloskopie) zwischen intensivierter und Standardnachsorge nicht wesentlich. In der intensiver nachgesorgten Gruppe erfolgten zusätzlich jährliche CT-Untersuchungen und die Intervalle der Vorstellungen waren kürzer. Die Standardnachsorge war durch zwei Untersuchungen im Abstand von sechs Monaten und danach jährlich festgelegt, während die intensivierte Nachsorge über zwei Jahre dreimonatliche Kontrollen, anschließend halbjährliche Kontrollen über drei Jahre und danach jährliche Untersuchungen vorsah. Röntgen-Thorax, Koloskopie und CT waren einmal pro Jahr vor-

Tabelle 5. 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, körperliche Untersuch., CEA		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X <sup>a</sup>							X <sup>b</sup>		
Abdomensonographie <sup>c</sup>		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) <sup>d</sup>		X		X		X		X	X		
Spiral-Computertomographie <sup>e</sup>	X										
Röntgen-Thorax (kein Konsens)											

<sup>a</sup> Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist

<sup>b</sup> Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach fünf Jahren

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie

<sup>e</sup> Nur beim Rektumkarzinom drei Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund

gesehen. 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 zehn Monate später entdeckt. Durch die intensivere Nachsorge erfolgten häufigere Nachresektionen in kurativer Absicht (65% versus 10%) und führten zu einem besseren 5-Jahres-Überleben (73% versus 58%) (424).

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

Verschiedene Metaanalysen von fünf der randomisierten und kontrollierten Studien (eine positive, vier negative) (78, 269, 289, 290, 446, 461) ergaben einen geringen Überlebensvorteil für die Durchführung von mehr Maßnah-

men in der Nachsorge gegenüber weniger Testen. Eine Bildgebung zur Beurteilung der Leber erwies sich ebenfalls in der Nachsorge als signifikant besser. Die Signifikanz ging jedoch verloren, wenn beide Ergebnisse nicht als Odds-Ratio, sondern als Risikodifferenz berechnet wurden (269). Eine aktive Nachsorge führte nur zu einem marginalen Überlebensvorteil nach fünf Jahren von 0,5–2% (289). Ein psychologischer Nutzen ist für die betroffenen Patienten aus Nachsorgemaßnahmen abzuleiten (414). Aussagen zu Art und Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen können nicht sicher gemacht werden, da hierzu gute Studien fehlen (52, 53, 457). Eine Nachsorge, adaptiert an die UICC-Stadien, oder die Auswirkungen eines kompletten Verzichtes auf eine Nachsorge wurden bisher in keiner prospektiven Studie geprüft.

Wegen der insgesamt unbefriedigenden Datenlage legte sich die Expertenkonferenz trotz eines Härtegrades 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.

### **Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge**

Zu den Inhalten der Nachsorge werden folgende Empfehlungen gegeben:

#### **■ Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

#### **■ Anmerkungen**

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Endosonographische Nachsorgeuntersuchungen beim Rektumkarzinom erwiesen sich in einer Studie zur Erkennung von lokoregionären Rezidiven nach sphinktererhaltender Rektumresektion als hilfreich, wenn dieses Verfahren mit einer EUS-gesteuerten Biopsie kombiniert wurde (255). 68 perirektalen Läsionen in der EUS standen 36 tatsächliche Lokalrezidive bei 312 Patienten gegenüber. Zwölf Rezidive konnten mittels Proktoskopie erkannt werden.

Bei 22 der endosonographisch gesehenen Läsionen war die Histologie positiv. Bei 41 Läsionen war sie negativ und bei fünf wurde kein verwertbares Ergebnis erhalten. Bei 18 der 68 Patienten beeinflusste die Endosonographie das weitere Vorgehen (255). Zur primären Diagnostik wird die EUS in der Nachsorge wegen der mit der Biopsie verbundenen Invasivität nicht empfohlen. Sie ist jedoch bei der weiteren Abklärung von mit anderen Methoden entdeckten lokoregionären Rezidiven des Rektumkarzinoms nützlich.

### ■ Empfehlung

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

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

### ■ Empfehlung

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

Evidenzstärke 1b, kein Konsens

### ■ Anmerkungen

Die Röntgenuntersuchung des Thorax ist in vielen Nachsorgeprogrammen enthalten. 6% der in eine randomisierte und kontrollierte Studie eingeschlossenen Patienten entwickelten im Verlauf der Nachsorge Lungenmetastasen (484). Vier asymptomatische Metastasen

(bei 157 Patienten) wurden bei regelmäßig wiederholten Thoraxaufnahmen entdeckt, wovon 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 (484). In einer weiteren Studie wurden zwölf mit potenziell kurativ angehbaren Lungenmetastasen (0,9%) von insgesamt 1356 Patienten durch diesen Test entdeckt (207). Die meisten übrigen Studien sind Fallserien ohne Vergleichsgruppe (127). Es kann aufgrund dieser Datenlage keine Empfehlung für regelhafte Röntgen-Thorax-Untersuchungen gegeben werden (53). In der Konsensuskonferenz konnte diesbezüglich jedoch kein mehrheitlicher Konsens gefunden werden. Etwa die Hälfte der Teilnehmer war der Meinung, dass trotz der fehlenden Evidenz eine regelmäßige Röntgenuntersuchung des Thorax Bestandteil des Nachsorgeprogrammes sein sollte.

### ■ Empfehlung

Die Koloskopie ist geeignet, Lokalrezidive oder Zweitumoren zu erkennen. Alle Patienten sollten prä- oder innerhalb von sechs Monaten postoperativ eine komplette Koloskopie erhalten. Eine Koloskopie ist nach drei Jahren und anschließend alle fünf Jahre erforderlich, um metachrone Karzinome oder Polypen zu erkennen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

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

Die starre Rektoskopie ist geeignet, beim Rektumkarzinom Lokalrezidive und Anastomo-

senveränderungen zu erkennen. Sie kann als alternatives Verfahren zur Sigmoidoskopie angewendet werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### ■ Anmerkungen

Die Koloskopie ist eine invasive Untersuchung, die Kosten und Komplikationen (0,2% Perforationen) 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 fünf Jahren (209). Die relative Risikoinzidenz ist damit 1,6-mal höher als in der Normalbevölkerung und 6,8-mal höher als bei Patienten, die aufgrund adenomatöser Polypen in der Anamnese häufiger koloskopiert wurden (209).

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

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde die Mortalität von Patienten mit kolorektalem Karzinom, die wenigstens eine Koloskopie nach der Diagnose erhielten, mit Patienten verglichen, die keine weitere Endoskopie bekamen. In der Kohorte mit mindestens einer Koloskopie erfolgte die erste „Nachsorgekoloskopie“ bei 52% der Patienten im ersten Jahr, bei 78% innerhalb der ersten 18 Monate und bei 88% innerhalb von zwei Jahren. Die absolute Reduktion des Mortalitätsrisikos nach fünf Jahren in der Gruppe mit mindestens ei-

ner koloskopischen Nachsorgeuntersuchung lag bei 12% und die relative Risikoreduktion bei 29% (165). Nicht alle Koloskopien in dieser Studie erfolgten allerdings ausschließlich aus Gründen der Nachsorge.

Prospektiv randomisierte Studien untersuchten die Auswirkungen einer regelmäßigen Koloskopie neben weiteren Testen auf das Überleben nach kurativer Resektion des Kolonkarzinoms. Eine intensiv nachgesorgte Gruppe erhielt jährliche Koloskopien, CT der Leber und Röntgen-Thorax-Untersuchungen, während in der Kontrollgruppe nur bei Symptomen und regelhaft nach fünf Jahren untersucht wurde (484). In der intensiv nachgesorgten Gruppe wurden dadurch zusätzlich 505 Koloskopien und 24 Kolonkontrasteinläufe durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurden 13 symptomatische metachrone oder Rezidivkarzinome entdeckt, in der intensiv nachgesorgten Gruppe fanden sich zehn 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 (484). Nur ein Patient in der letzteren Gruppe war asymptomatisch, sodass nur einer von 167 von regelmäßigen koloskopischen Nachsorgeuntersuchungen profitierte. In einer Metaanalyse verschiedener randomisierter kontrollierter Studien bestätigte sich, dass die koloskopische Nachsorge weniger effektiv ist als die Suche nach extramuralen Rezidiven (446). Durch regelmäßige Koloskopien bei 175 Patienten nach Operation wegen kolorektaler Karzinome, beginnend nach einem Jahr und danach im zweijährlichen Rhythmus, wurden in einer prospektiven Studie elf Anastomosenrezidive entdeckt, von denen acht erneut operiert werden konnten (45). Da sich Rezidive nur bei rektosigmoidalen Karzinomen und fortgeschrittenen Stadien (Dukes B und C) fanden, empfehlen die Autoren nur in diesen Fällen eine Sigmoidoskopie nach sechs, 15 und 24 Monaten. Abschließend durch die prä- und unmittelbar postoperativen Koloskopien wurden Zweit-

karzinome oder signifikante Polypen entdeckt. Entsprechend sollten nachfolgende Koloskopien im Abstand von drei (bei initial vorhandenen weiteren Polypen) oder fünf Jahren (bei initial isoliert vorhandenem Karzinom) erfolgen (45, 370). In ähnlicher Weise waren nach Entfernung von Polypen dreijährige Intervalle zwischen den Koloskopien gleich wirksam wie jährliche Kontrollen (605).

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

Dies gilt insbesondere dann, wenn keine totale mesorektale Exzision (81, 432) bzw. neoadjuvante oder adjuvante (449, 579) Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Ein kurativ angehebares lokoregionäres Rezidiv fand sich in einer retrospektiven Studie nur bei 3,8% (37 von 978) aller R0-operierten Rektumkarzinome (373), 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 drei bis sechs Monate postoperativ, um synchrone Tumoren auszuschließen (579). Nachfolgende Koloskopien sollten erstmals nach drei Jahren und bei einem unauffälligen Befund alle fünf Jahre erfolgen (579).

#### **Zeitlicher Ablauf der Nachsorge**

In den ersten beiden Jahren nach der Operation eines kolorektalen Karzinoms treten 80% der Rezidive auf, wobei nach fünf Jahren praktisch keine neuen Rezidive mehr festgestellt werden (142). Dies gilt auch für das Rektumkarzinom, obwohl bei dieser Tumorlokalisation auch später noch lokoregionäre Rezidive beobachtet wurden (373). Dies rechtfertigt jedoch nicht, die Nachsorge über das fünfte postoperative Jahr hinaus auszudehnen.

In den meisten Studien wurden die Nachsorgeintervalle im ersten und zweiten postoperativen Jahr mit drei Monaten kürzer gehalten als in den darauf folgenden Jahren (352, 408, 424, 484). Dreimonatige Intervalle erwiesen sich in einer Studie bei ansonsten gleichen Untersuchungsmethoden besser als Kontrollen in sechsmonatlichen Abständen (424). Allerdings erhielten die Patienten in der dreimonatlich nachgesorgten Gruppe jährlich noch zusätzlich ein CT, das sich in einer anderen Studie in der Nachsorge jedoch als nutzlos erwies (484). Die Konsensuskonferenz entschied sich bei Fehlen eindeutiger Daten für Untersuchungsintervalle von sechs Monaten in den ersten zwei Jahren. Über den Zeitpunkt nach fünf Jahren sollten lediglich Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen.

### Altersbegrenzung der Nachsorge

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

### Sonderfälle

#### ■ Empfehlung

Nach lokaler Abtragung eines pT1-Low-risk-Karzinoms sollten lokale endoskopische Befundkontrollen nach sechs, 24 und 60 Monaten erfolgen (siehe auch Themenkomplex IV, Abschnitt Vorgehen bei Adenomen mit Karzinom).

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Bei Patienten mit einem Karzinom bei HNPCC sind nach Hemikolektomie kolosko-

pische Untersuchungen und nach subtotaler Kolektomie rektoskopische Untersuchungen in jährlichen Intervallen angezeigt (siehe auch Themenkomplex III, Abschnitt Vorsorge – HNPCC).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) sollte nach Anlage eines Ileum-Pouches jährlich eine Pouchoskopie durchgeführt werden (siehe auch Themenkomplex III, Abschnitt Vorsorge).

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

Nach Ileorektostomie ist die Rektoskopie in vier- bis sechsmonatigen Abständen erforderlich (siehe auch Themenkomplex III, Abschnitt Vorsorge).

Empfehlungsgrad A, Härtegrad 2a

### 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

Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, edukative, trainierende, psychosoziale und berufsfördernde Maßnahmen umfas-

sen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 5

#### ■ Anmerkungen

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

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

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

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

Eine psychosoziale Beratung und gegebenenfalls Betreuung ist wünschenswert bei Problemen der psychischen Verarbeitung des Tumorerleidens, bei Therapiefolgen, bei sozialen Anpassungsstörungen sowie bei der beruflichen Wiedereingliederung (184, 414, 491).

Kontakte mit erfahrenen Gleichbetroffenen können gerade bei der psychischen Verarbeitung oder der Anpassung an eine veränderte Lebenssituation die wesentliche Hilfe für einen Neubetroffenen darstellen. Gleichbetroffene können durch ihr eigenes Beispiel sowie ihre Erfahrungen im Alltagsleben mit Krankheit

und Behinderung glaubwürdig vermitteln, dass eine hohe Lebensqualität auch dann möglich ist. Deswegen sollten Kontaktaufnahmen oder Vermittlung zu Selbsthilfeorganisationen erfolgen.

## Anlagen

### Anlage 1

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

- Mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoziierten Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel [Ureter/Nierenbecken])
- Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
- Ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen
- Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis

### Anlage 2

Bethesda-Kriterien (459)

- Patienten mit Krebserkrankungen in Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen
- 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)
- Patienten mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradig Verwandten mit kolorektalem oder assoziiertem extrakolischem Karzinom und/oder einem kolorektalen Adenom; eine der Krebserkrankungen wurde im Alter unter 45 Jahren diagnostiziert, das Adenom unter 40 Jahren
- Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom, diagnostiziert im Alter unter 45 Jahren

- Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom mit einem undifferenzierten (solid/kribiformen) Zelltyp in der Histopathologie, diagnostiziert im Alter unter 45 Jahren

### Anlage 3

Überarbeitete Bethesda-Kriterien (549)

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

- Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
- 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
- Diagnose eines kolorektalen Karzinoms vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (tumorinfiltrierende Lymphozyten, Crohn's-like-Lesions, muzi-

nöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom)

- Diagnose eines kolorektalen Karzinoms bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. Lebensjahr
- Diagnose eines kolorektalen Karzinoms bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, unabhängig vom Alter

### Literatur

Alle im Text genannten Literaturstellen entnehmen Sie bitte folgender Publikation:

Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kühlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbuch T, Schmol HJ, Zeitz M, Selbmann HK (2005) S3-Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004, Dtsch Med Wochenschr 130:5–53

### Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der DGVS mit Unterstützung der DKH, in Zusammenarbeit mit der DKG, DGHO, DGIM, DGK, DGP (Pathologie), DEGRO, DGVC, DRG, DGKL.

**Autoren:** Guido Adler, Ulm; Wolfgang Fleig, Halle; Ulrich R. Fölsch, Kiel; Peter Frühmorgen, Ludwigsburg; Ullrich Graeven, Mönchengladbach; Werner Hohenberger, Erlangen; Axel Holstege, Landshut; Tanja Kühlbacher, Kiel; Rainer Porschen, Bremen; Christian Pox, Bochum; Peter Propping, Bochum; Jürgen Ferdinand Riemann, Ludwigshafen; Rolf Sauer, Erlangen; Tilman Sauerbruch, Bonn; Hans-Joachim Schmol HJ, Halle; Manfred Zeitz, Berlin

**Leitlinienkoordinatoren:** Wolff Schmiegel, Bochum; Hans-Konrad Selbmann, Tübingen; Christian Pox, Bochum

Diese Leitlinie wurde Ende 2004 nach den Richtlinien zur Erstellung einer evidenzbasierten Leitlinie (S3) erstellt und abgestimmt.

