

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Kurzversion 2.0 – November 2017
AWMF-Registernummer: 021/007OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Kurzversion	9
1.1. Herausgeber	9
1.2. Federführende Fachgesellschaft.....	9
1.3. Finanzierung der Leitlinie	9
1.4. Kontakt.....	9
1.5. Zitierweise	9
1.6. Besonderer Hinweis	10
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	10
1.8. Verfügbare Dokumente zur Leitlinie und Implementierung	11
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	12
1.9.1. Koordination und Redaktion	12
1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren	12
1.9.3. Patientenbeteiligung	15
1.9.4. Methodische Begleitung	15
1.10. Verwendete Abkürzungen.....	16
1.11. Redaktioneller Hinweis.....	17
2. Einführung	18
2.1. Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie (Version 2, 2017)	18
2.2. Geltungsbereich und Zweck.....	18
2.2.1. Zielsetzung und Fragestellung	18
2.2.2. Adressaten.....	18
2.2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualität	19
2.3. Grundlagen der Methodik	19
3. Prävention asymptotische Bevölkerung.....	20
3.1. Lebensgewohnheiten	20
3.2. Ernährungsempfehlungen.....	20
3.3. Mikronährstoffe	21
3.4. Medikamente	22

4. Vorsorge/ Früherkennung asymptotische Bevölkerung	23
4.1. Vorsorge-/Früherkennung – Alter	23
4.2. Untersuchungsverfahren für die Darmkrebsfrüherkennung/–vorsorge	23
4.2.1. Endoskopische Verfahren.....	23
4.2.1.1. Koloskopie	23
4.2.1.2. Sigmoidoskopie	24
4.2.1.3. Kapsel–Koloskopie	24
4.2.2. Stuhltests.....	24
4.2.2.1. Fäkaler occulter Bluttest (FOBT).....	24
4.2.2.2. Genetische Stuhltests	25
4.2.2.3. M2–PK.....	25
4.2.3. Radiologische Verfahren	25
4.3. Kosteneffektivität.....	25
5. Risikogruppen	26
5.1. Sporadisches kolorektales Karzinom.....	26
5.1.1. Risikogruppen.....	26
5.1.1.1. Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom.....	26
5.1.1.2. Verwandte von Patienten mit kolorektalem Adenom	26
5.1.1.3. Patienten mit kolorektalen Adenomen.....	27
5.1.2. Primärprävention	27
5.1.3. Vorsorgeuntersuchungen.....	28
5.1.3.1. Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom	28
5.1.3.2. Verwandte von Patienten mit kolorektalen Adenomen.....	28
5.2. Hereditäre kolorektale Karzinome.....	29
5.2.1. Risikogruppen.....	29
5.2.1.1. HNPCC (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis)/ Lynch–Syndrom.....	29
5.2.1.2. Adenomatöse Polyposis–Syndrome	30
5.2.1.2.1. Patienten mit klassischer familiär adenomatöser Polyposis (FAP)	30
5.2.1.2.2. Patienten mit attenuierter familiärer adenomatöser Polyposis (AFAP)	30
5.2.1.2.3. Patienten mit MUTYH–assoziierter Polyposis (MAP)	30
5.2.2. Vorsorgeuntersuchungen.....	31
5.2.2.1. HNPCC / Lynch–Syndrom	31
5.2.2.2. Adenomatöse Polyposis Syndrome	32
5.2.2.2.1. Patienten mit klassischer familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)	32
5.2.2.2.2. Patienten mit attenuierter familiärer adenomatöser Polyposis	33
5.2.2.2.3. Patienten mit MUTYH–assoziierter Polyposis (MAP)	33

5.2.2.3. Nicht-adenomatöse Polyposis-Syndrome.....	34
5.3. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	35
5.3.1. Colitis ulcerosa	35
5.3.2. Morbus Crohn.....	35
5.4. Anhang: Abbildungen und Tabellen zu Kapitel 5	36
5.4.1. Algorithmus: Genetische Diagnostik und Vorsorge	36
5.4.2. Testalgorithmus Immunhistochemie / MSI zur Abklärung Mismatch-Reparatur-Defekt..	37
5.4.3. Empfohlenes Krebsfrüherkennungsprogramm bei HNPCC.....	37
5.4.4. Spigelman-Klassifikation	38
6. Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement.....	39
6.1. Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik von Polypen und kolorektalen Karzinomen.....	39
6.1.1. Sigmoidoskopie versus Koloskopie	40
6.1.2. Chromoendoskopie und verwandte Verfahren.....	40
6.2. Polypektomiedurchführung.....	40
6.2.1. Endoskopische Resektionsverfahren	40
6.2.2. Endoskopische Beurteilung vor Abtragung.....	40
6.3. Histologische Untersuchung	41
6.4. Vorgehen bei pT1-Karzinomen.....	41
6.5. Polypenmanagement (Nachsorge)	42
6.6. Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen	44
7. Präoperative Diagnostik und Chirurgie.....	44
7.1. Einleitung	44
7.2. Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen	44
7.3. Definition Interdisziplinäre Tumorkonferenz	45
7.4. Präoperative Ausbreitungsdiagnostik.....	45
7.4.1. Endoskopische Diagnostik	45
7.4.2. Bildgebende Verfahren.....	46
7.4.2.1. Bedeutung einzelner bildgebender Verfahren (außer PET) zur Abklärung von Fernmetastasen bei der Primärbehandlung des kolorektalen Karzinoms	46
7.4.2.2. Stellenwert des präoperativen lokalen Stagings durch CT, (MRT) beim Kolonkarzinom bzgl. lokaler Ausbreitung.....	46
7.4.2.3. Stellenwert der PET-CT	46
7.4.2.3.1. bei der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms	46

7.4.2.3.2.	vor Resektion kolorektaler Lebermetastasen	47
7.4.3.	Spezielle Diagnostik beim Rektumkarzinom	47
7.5.	Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel	48
7.5.1.	Intraoperatives Staging	48
7.5.1.1.	Intraoperative pathologische Diagnostik	48
7.5.2.	Radikalchirurgische Therapie des Kolonkarzinoms	49
7.5.2.1.	Ausmaß der Lymphknotendissektion:.....	49
7.5.2.2.	Komplette Mesokolische Exzision (CME).....	49
7.5.2.3.	Lokalablative Verfahren bei Lebermetastasen.....	50
7.5.2.3.1.	Radiofrequenzablation (RFA)	50
7.5.2.3.2.	Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)	50
7.5.2.3.3.	Laserinduzierte interstitielle Thermotheapie (LITT)	50
7.5.3.	Radikalchirurgische Therapie des Rektumkarzinoms.....	50
7.5.3.1.	Allgemeine Onkologische Grundsätze	51
7.5.3.2.	Vorgehen bei Tumoren des oberen Rektumdrittels	51
7.5.3.3.	Vorgehen bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels	52
7.5.3.4.	Rekonstruktion nach total mesorektaler Exzision.....	52
7.5.3.5.	Entscheidung zum Sphinkter-Erhalt	53
7.5.3.6.	Vorgehen bei komplettem Response nach neoadjuvanter Therapie	53
7.5.3.7.	Rektum-Exstirpation	53
7.5.4.	Stoma-Anlage.....	53
7.5.5.	Lokale Operationsverfahren des Rektumkarzinoms.....	54
7.6.	Laparoskopische Chirurgie	54
7.7.	Sondersituationen.....	55
7.7.1.	Chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose	55
7.7.2.	Multiviszzerale Resektion	55
7.7.3.	Mehrfachkarzinome des Kolorektums	55
7.7.4.	Notfalloperationen	55
7.7.5.	Resektion von Lebermetastasen	56
7.7.6.	Ausgedehnte Fernmetastasierung und asymptomatischer Primärtumor	56
7.7.7.	Karzinome auf dem Boden eines hereditären kolorektalen Karzinoms ohne Polyposis (HNPCC)	56
7.7.8.	Karzinome auf dem Boden einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP).....	57
7.7.9.	Karzinome auf dem Boden einer Colitis ulcerosa	57
7.8.	Postoperative pathohistologische Diagnostik.....	57
7.8.1.	Karzinom-Graduierung in Abhängigkeit von MSI-H	58
7.8.2.	Anzahl zu entfernender LK.....	58
7.8.3.	Bedeutung des Tumorabstands zur Resektionsfläche des Mesokolons beim Kolonkarzinom	58

7.8.4.	Bedeutung des Abstands vom zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM-Klassifikation) beim Kolon- und Rektumkarzinom.....	59
7.8.5.	Bedeutung der Angabe der Qualität des TME- Präparats	60
7.9.	Psychoonkologische Aspekte	60
8.	Adjuvante und neoadjuvante Therapie	61
8.1.	Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms	61
8.1.1.	Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen	61
8.1.2.	Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.....	62
8.1.3.	UICC-Stadium III	62
8.1.4.	UICC-Stadium II	62
8.1.5.	UICC-Stadium II mit Risikofaktoren.....	62
8.1.6.	Chemotherapieprotokolle	63
8.1.6.1.	Stadium III.....	63
8.1.6.2.	Stadium II.....	64
8.2.	Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom	64
8.2.1.	Neoadjuvante Therapie	64
8.2.1.1.	Stadium I.....	64
8.2.1.2.	Stadium II/III	64
8.2.2.	Adjuvante Therapie	66
8.2.2.1.	Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms bei primärer Operation (ohne Vorbehandlung)	66
8.2.2.2.	Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach präoperativer Radio-/Radiochemotherapie	66
	66	
9.	Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation	67
9.1.	Behandlungsstrategie	68
9.1.1.	Zuordnung entsprechend des Allgemeinzustandes	69
9.1.2.	Zuordnung hinsichtlich der Krankheitsausdehnung	69
9.1.3.	Zuordnung hinsichtlich der Molekularbiologie des Tumors	69
9.1.4.	Wahl der späteren Therapielinien	70
9.2.	Initiale molekularbiologische Diagnostik vor Therapieeinleitung.....	70
9.2.1.	(ALL) RAS- und BRAF-Diagnostik vor Beginn der Erstlinientherapie.....	70
9.3.	Pharmakogenetische Diagnostik vor Beginn der Erstlinientherapie	71
9.4.	Diagnostik ohne unmittelbare Relevanz für die Erstlinientherapie.....	71
9.4.1.	Testung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI)	71

9.4.2.	HER2–neu Amplifikation/Überexpression	71
9.5.	Diagnostik während der Therapie des mKRK.....	72
9.5.1.	Therapiemonitoring unter Therapie	72
9.5.2.	Analysen zur Indikationsstellung gezielter Therapien nach Versagen der Erstlinientherapie.....	72
9.6.	Behandlung von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie in Frage kommen.....	73
9.6.1.	Primär resektable Erkrankung bei reduziertem Allgemeinzustand.....	73
9.6.2.	Primär nicht resektable Erkrankung bei reduziertem Allgemeinzustand	73
9.6.3.	Schlechter Allgemeinzustand aufgrund der Tumorerkrankung.....	73
9.7.	Behandlung von Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind.....	74
9.7.1.	Technisch primär resektable Erkrankung	74
9.7.1.1.	Primär resektable Erkrankung bei onkologisch günstiger Prognose.....	74
9.7.1.2.	Beurteilung der Resektabilität	74
9.7.1.3.	Primär resektable Erkrankung bei prognostisch ungünstigen Kriterien.....	74
9.7.1.4.	Optimaler Zeitpunkt der Resektion.....	75
9.7.1.5.	Vorgehen bei sehr kleinen Metastasen	75
9.7.1.6.	Neoadjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen.....	75
9.7.1.7.	Leberresektion nach Chemotherapie	75
9.7.1.8.	Adjuvante / additive Therapie nach Resektion von Lebermetastasen.....	75
9.7.2.	Oligometastasierung.....	75
9.7.3.	Primär nicht resektable Metastasierung	76
9.8.	Wahl der systemischen Therapie in Abhängigkeit von der molekularpathologischen Subgruppe und der Tumorlokalisation.....	76
9.8.1.	RAS Wildtyp	76
9.8.2.	Relevanz der Tumorlokalisation in der Behandlung von RAS Wildtyp Tumoren.....	76
9.8.3.	RAS Mutation: Triplette / Doublette	77
9.8.4.	BRAF Mutation	77
9.8.5.	MSI	77
9.8.6.	HER–2 Amplifikation	77
9.9.	Durchführung der Erstlinienchemotherapie.....	77
9.9.1.	Erstlinienchemotherapie bei gutem Allgemeinzustand.....	77
9.9.2.	Erstlinienchemotherapie bei herabgesetztem Allgemeinzustand ab ECOG 2	78
9.9.3.	Einsatz von FOLFOXIRI in der Erstlinientherapie	78
9.9.4.	Kombination von Chemotherapie mit anti–EGFR Substanzen	78
9.9.5.	Kombination mit anti–VEGF Substanzen.....	79
9.9.6.	Kombination von anti–EGFR– und anti–VEGF Substanzen.....	79
9.9.7.	Dauer der Induktionstherapie	79
9.9.8.	Erhaltungstherapie und Therapiepause	79
9.10.	Zweitlinientherapie	80

9.10.1. Durchführung der Zweitlinien-Chemotherapie	80
9.11. Therapiesequenz	80
9.12. Chemotherapie in späteren Therapielinien	80
9.12.1. Re-Induktion / Re-„challenge“	80
9.12.2. Weitere Medikamente	81
9.13. Lokal ablativ Verfahren	81
9.14. Lokoregionär wirksame Verfahren	81
9.14.1. Selektive interne Radioembolisation (SIRT)	81
9.15. Therapiebegleitendes interprofessionelles Management von Symptomen, Nebenwirkungen und Toxizitäten	82
10. Nachsorge	83
11. Anhang	88
11.1. UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms	88
11.2. Amsterdam Kriterien	88
11.3. Revidierte Bethesda-Kriterien	89
11.4. Grundlagen der Methodik	90
11.4.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford	90
11.4.2. Schema der Empfehlungsgraduierung	92
11.4.3. Statements	92
11.4.4. Expertenkonsens	93
11.4.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	93
11.5. Abbildungsverzeichnis	94
12. Tabellenverzeichnis	94
13. Literaturverzeichnis	95

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

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

1.2. Federführende Fachgesellschaft

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



1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

1.4. Kontakt

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

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

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 2.0, 2017, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: TT.MM.JJJJ]

1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

Die Leitlinie ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des OL reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen

und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8. Verfügbare Dokumente zur Leitlinie und Implementierung

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

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

Neben der Lang- und Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Leitlinienreport
- Patientenleitlinie
- Externere Evidenzberichte
- Übersetzung (englisch)

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

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

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

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

Leitliniensekretariat: Jutta Thurn (Bochum)

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

In Tabelle 1 sind die an der Ersterstellung und Aktualisierung beteiligten Fachgesellschaften und anderen Organisationen sowie die jeweils benannten Fachexperten/Fachexpertinnen aufgelistet. Die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen zu den Kapiteln sowie sind in der Langversion aufgeführt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger/beteiligte Experten
Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ in der DKG (ASORS)	J. Körber*, R. Caspari (Vertr.) ***, H. Link*
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	H. Barlag***
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	P. Heußner
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	M. Geissler***, R.-D. Hofheinz***, S. Stintzing***, V. Heinemann***, D. Arnold***, S. Hegewisch-Becker***, C.-H. Köhne***
Arbeitsgemeinschaft Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	M. Landenberger*
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	G. Baretton*
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie in der DKG (OPH)	M. Höckel***
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRIO)	J. Hübner**
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	H. A. Wolff***
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung und Radioonkologie in der DKG (ABO)	J. Menke***
Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng)	A. Theilmeier*, B. Bokemeyer**
Bundesverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO)	M. J. Eckart***

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger/beteiligte Experten
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)	C. Wittekind**
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Colo-Proktologie in der DGAV (CACP)	S. Post**
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Minimal Invasive Chirurgie in der DGAV (CAMIC)	M. Walz**
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie in der DGAV (CAO-V)	H.-R. Raab***, H. Lang*, J. Weitz**, M. Sailer**
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie in der DKG (CAO)	C. T. Germer***
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	A. Glitsch***, C. T. Germer***, W. Hohenberger**, M. Anthuber**, W. Bechstein**, K-W. Jauch**, K-H. Link**, H-R. Raab**
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	J.-F. Chenot***, G. Egidi (Vertr)***
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	W. Hohenberger***, H.-R. Raab***
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	S. C. Bischoff**, J. Ockenga**, W. Scheppach**
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	M. Geissler***, R.-D. Hofheinz***, S. Stintzing***, V. Heinemann***, D. Arnold***, S. Hegewisch-Becker***, C.-H. Köhne***, M. Heike**, T. Höhler**
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	N. Rahner**, J. Epplen**
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	T. Seufferlein***, J.F. Riemann**
Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	P. L. Pereira***
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	S. Holdenrieder***, M. Neumaier*** C. Wagener**
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	W. Hohenberger***
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	H. Amthauer***, K. Scheidhauer**, H. Ahmadzadehfar***

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger/beteiligte Experten
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	A. Tannapfel*, A. Jung***, T. Kirchner*, P. Schirmacher***, G. Baretton*, C. Wittekind**
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	C. Rödel*, W. Budach***, H. Schmidberger***, R. Sauer**
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	J. Körber***
Deutsche Gesellschaft Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	R. Kiesslich***, W. Schmitt***, F. Kolligs*, H. Neuhaus***, C. Pox*, T. Rösch***, J. Trojan***, R. Porschen*, G. Folprecht***, U. Graeven*, M. Ebert***, W. Schmiegel*, T. Seufferlein***, J.F. Riemann**, S. C. Bischoff**, J. Ockenga**, W. Scheppach**, A. Sieg**, K. Schulmann**, B. Bokemeyer**, U. Melle**, A. Reinacher-Schick**, A. Holstege**
Deutsche Morbus Crohn/Colitis Ulcerosa Vereinigung (DCCV)	C. Witte**
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	A. Schreyer***, T. J. Vogl*, C. Stroszczyński (Vertr)***, H-J. Brambs**, P. L. Pereira**
Deutscher Hausärzteverband (HÄV)	P. Engeser**
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	H.Brenner**, P. Lux**
Felix-Burda-Stiftung	C. Maar**
Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA)	S. Ludt**
Stiftung Lebensblicke	J.F. Riemann**
Vereinigung für Stomaträger und für Menschen mit Darmkrebs (Deutsche ILCO)	M. Hass*
Zentralinstitut der Kassenärztlichen Versorgung in der BRD (ZI)	L. Altenhofen**
Zeitraum der Beteiligung * = 2011-2017 (Version 1 und 2); ** = 2011-2012 (Version 1) *** = 2013-2017 (Version 2)	

Darüber hinaus wurde die Aktualisierung der Leitlinie 2013-2017 in Zusammenarbeit mit der DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin) vorgenommen.

1.9.3. **Patientenbeteiligung**

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

1.9.4. **Methodische Begleitung**

durch das Leitlinienprogramm Onkologie

- Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF), Marburg (2011/2012)
- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF), Berlin (2013-2017)
- Dr. Markus Follmann, MPH MSc (DKG), Berlin (2011-2017)
- Dipl. Soz.Wiss. Thomas Langer (DKG), Berlin (2013-2017)

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. Barbara Buchberger, MPH, Laura Krabbe, M.A., Dr. Beate Lux, MPH (Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement GmbH): Evidenzbericht für Version 2, siehe Kapitel 1.8)
- Dr. med. Simone Wesselmann, MBA (Aktualisierung der Qualitätsindikatoren)
- Dr. Barbara Buchberger, Dr. Romy Heymann (Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement): Evidenzbericht für Version 1, siehe Kapitel 1.8)
- Dr. Michaela Eikermann, Christoph Mosch, Thomas Jaschinski, Monika Becker (Institut für Forschung in der Operativen Medizin [IFOM]): Evidenzbericht für Version 1, siehe Kapitel 1.8)

1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AFAP	Attenuierte FAP
ADR	Adenomdetektionsrate
AHB	Anschlussheilbehandlung
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
BSC	Best supportive Care
CEA	Karziñoembryonales Antigen
CT	Computer Tomographie
CT	Chemotherapie
CTC	CT-Kolonographie
CU	Colitis Ulcerosa
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FICE	Fujinon intelligent colour enhancement
FOBT	Fäkaler Occulter Bluttest
FS	Folinsäure
HNPPC	Hereditäres Kolorektales Karzinom ohne Polyposis
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
iFOBT/ FIT	Immunologischer FOBT
IHC	Immunhistochemische Untersuchung
KRK	Kolorektales Karzinom
LITT	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
LL	Leitlinie
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
MMR	Mismatch-repair Gen
MSA	Mikrosatellitenanalyse
MSCT	Mehrzeilen-CT
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)
MSI-L	Mikrosatelliteninstabilität gering (low)
MSS	Mikrosatellitenstabilität
NBI	Narrow Band Imaging

Abkürzung	Erläuterung
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OL	Leitstelle Onkologie der DKG
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
PCI	Peritoneal cancer index
PET	Positron Emission Tomography
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RCT	Radiochemotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SIRT	Selective Internal Radiation Therapy
SR	Systematische Übersichtsarbeit
SSA	Sessiles serratiertes Adenom
TME	Totale Mesorektumexzision
TSA	Traditionelles serratiertes Adenom
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1.11. Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

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

Partizipative Entscheidungsfindung

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

2. Einführung

2.1. Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie (Version 2, 2017)

Es erfolgte die Aktualisierung von:

- Kapitel 6: Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement
- Kapitel 8: Adjuvante und neoadjuvante Therapie und
- Kapitel 9: Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation

Eine detaillierte Auflistung der vorgenommenen Änderungen kann der Langversion (Kapitel 12.4) entnommen werden.

Im Kapitel 6 wurde insbesondere die Empfehlung zur Kontrollkoloskopie nach Abtragung von sessilen serratierten Adenomen geändert (siehe Empfehlung 6.25) sowie Empfehlungen zur Kontrollkoloskopie nach Abtragung von 1 oder 2 Adenomen < 1 cm ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie ergänzt (siehe Empfehlungen 6.18 und 6.19). Empfehlungen zum Tumorbudding wurden ebenfalls ergänzt (siehe Empfehlung 6.10 und 6.12).

Im Kapitel 8 sind u. a. Empfehlungen zum zeitlichen Abstand einer adjuvanten Chemotherapienach nach der Operation eines Kolonkarzinoms (siehe Empfehlung 8.2. und 8.3.), zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom (siehe Kapitel 8.2.1) und zur Frage einer adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Therapie des Rektumkarzinoms (siehe Empfehlung 8.31) ergänzt bzw. aktualisiert worden.

Das Kapitel 9 wurde komplett überarbeitet und neu strukturiert.

2.2. Geltungsbereich und Zweck

2.2.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Kolorektale Karzinom (KRK) ist mit etwa 64.000 Neuerkrankungen und ca. 26.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren. 1999 wurde erstmalig von der DGVS in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft eine S3-Leitlinie für das KRK veröffentlicht, die flächendeckend eine standardisiert hochwertige Patientenversorgung auf dem Boden evidenzbasierter Medizin erreichen sollte. Inzwischen ist auch eine europäische Leitlinie zum Kolorektalen Karzinom veröffentlicht worden. Die Leitlinienkommission sah die Notwendigkeit einer Spezifizierung aufgrund der ungleichen Gesundheitssysteme und Versorgungsstandards in den europäischen Ländern. Diese hier vorliegende deutsche Leitlinie deckt gegenüber der europäischen Leitlinie weitere Teilbereiche ab und ist bestrebt, alle auf Deutschland bezogenen Fragestellungen zu berücksichtigen.

2.2.2. Adressaten

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

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

2.2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualität

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen der gesamten Leitlinie, bei dringendem Änderungsbedarf können einzelne Empfehlungen/Themen überarbeitet werden. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Leitliniensekretariat

Medizinische Klinik der Ruhr-Universität Bochum; Knappschaftskrankenhaus In der Schornau 23-25; 44892 Bochum; meduni-kkh@rub.de

2.3. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sind im Kapitel 11.4 erläutert.

3. Prävention asymptomatische Bevölkerung

3.1. Lebensgewohnheiten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1.	Zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms sollten regelmäßig körperliche Aktivitäten durchgeführt werden.	B	2a	[1-12]
3.2.	Zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms sollte eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen angestrebt werden.	B	2a	[1, 8, 13-18]
3.3.	Die Bevölkerung soll zum Verzicht auf Tabakrauchen angehalten werden.	A	2a	[1, 10, 19-25]

3.2. Ernährungsempfehlungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.4.	Eine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des KRK-Risikos kann derzeit nicht gegeben werden.	0	2b	[26-32]
3.5.	Es sollten die allgemeinen Ernährungsempfehlungen der DGE befolgt werden.	B	EK	
3.6.	Zur Risikosenkung eines KRK sollte die Ballaststoffaufnahme möglichst 30 g pro Tag betragen.	B	2a	[33-37]
3.7.	Zur Reduktion des Risikos eines KRK sollte der Alkoholkonsum limitiert werden.	B	2a	[38-41]
3.8.	Rotes bzw. verarbeitetes Fleisch sollte nur in geringen Mengen (nicht täglich) konsumiert werden.	B	2a	[37, 42-46]
3.9.	Zu erhöhtem Fischkonsum kann keine Empfehlung abgegeben werden.	0	2a	[42, 44, 45, 47-49]
3.10.	Ein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Kaffee/Tee und der Reduktion des Risikos für ein KRK ist nicht belegt, deshalb gibt es keine Empfehlung zu Kaffee- oder Teekonsum.			EK
3.11.	Trotz der nicht eindeutigen Datenlage zur Prävention des KRK sollten Obst und Gemüse vermehrt konsumiert werden (5 Portionen am Tag).			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.12.	Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Nahrungszubereitung oder Nahrungsfettkomponenten und KRK-Risiko.			EK
3.13.	Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Acrylamid und KRK-Risiko.	St	2b	[50-53]

3.3. Mikronährstoffe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.14.	Es gibt derzeit keine gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch Mikronährstoffe. Die Einnahme von Supplementen dieser Substanzen im Rahmen der Primärprävention des kolorektalen Karzinoms sollte daher nicht erfolgen.	B		
	Diese Empfehlung gilt für...			
	... Vitamine...	B	2b	[54]
	... inklusive β -Carotin	B	3b	[54]
	... Vitamin A	B	3b	[54]
	... Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E	B	4	[54-56]
	... und Folsäure	B	1a	[57-61]
	Weiterhin gelten diese Empfehlungen für Kalzium	B	1b	[55, 56, 62-64]
	... Magnesium	B	2b	[65]
	... und Selen.	B	2b	[66, 67]

3.4. Medikamente

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.15.	COX-2 Hemmer sollen in der asymptomatischen Bevölkerung nicht zur Prophylaxe des kolorektalen Karzinoms eingenommen werden.	A	3b	[68-71]
3.16.	Statine sollten nicht zur Primärprophylaxe des KKK eingesetzt werden.	B	2b	[72]
3.17.	Acetylsalicylsäure soll nicht zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms in der asymptomatischen Bevölkerung eingenommen werden.	A	2a	[73-76]
3.18.	Eine Hormontherapie ¹ zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms bei Frauen soll nicht gegeben werden.	A	1a	[77, 78]

¹ Da der Begriff „Hormonersatztherapie“ irreführend ist, wird in der Leitlinie nur der Begriff „Hormontherapie“ verwendet

4. Vorsorge/ Früherkennung asymptomatische Bevölkerung

4.1. Vorsorge-/Früherkennung - Alter

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1.	Mit der Darmkrebs- Vorsorge/ -Früherkennung für die asymptomatische Bevölkerung sollte ab dem Alter von 50 Jahren begonnen werden. Eine obere Altersbegrenzung für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung kann bei steigender Lebenserwartung nicht gegeben werden. Hier ist eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen angezeigt.			EK

4.2. Untersuchungsverfahren für die Darmkrebsfrüherkennung/-vorsorge

4.2.1. Endoskopische Verfahren

4.2.1.1. Koloskopie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.2.	Die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren für die KRK-Vorsorge/-Früherkennung eingesetzt werden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden. Zur Durchführung wird auf die Krebsfrüherkennungsrichtlinie ² verwiesen, die digitale rektale Untersuchung ist hierbei obligat. Bei Personen, die an der Koloskopie-Vorsorge/-Früherkennung entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Vorsorge/Früherkennungsverfahren.	B	3b	[79-95]

² Siehe: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/17/>

4.2.1.2. **Sigmoidoskopie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.3.	Eine qualitätsgesicherte Sigmoidoskopie sollte Personen, die die Koloskopie als Vorsorge-/ Früherkennungsmaßnahme ablehnen, angeboten werden.	B	2b	[96]
4.4.	Zur möglichen Detektion proximaler Karzinome sollte zusätzlich zur Sigmoidoskopie eine jährliche FOBT-Durchführung erfolgen	B	3b	[84, 87, 97-104]

4.2.1.3. **Kapsel-Koloskopie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.5.	Die Kapsel-Koloskopie sollte nicht für die Darmkrebs-Vorsorge-/Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden.	B	4	[105-111]

4.2.2. **Stuhltests³**4.2.2.1. **Fäkaler occulter Bluttest (FOBT)**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.6.	Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT jährlich durchgeführt werden.	EK		
4.7.	Ein positives Testergebnis macht die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarmes erforderlich.	St	1a	
4.8.	Der jährliche FOBT ist bezüglich einer Senkung der KRK-bedingten Mortalität der zweijährlichen Untersuchung überlegen.	St	1b	[112]
4.9.	Bei Personen, die an der Koloskopie- Vorsorge-/Früherkennung teilnehmen, erübrigt sich ein FOBT und auch andere Maßnahmen.	St	1a	
4.10.	Immunologische FOBT (iFOBT) mit nachgewiesener hoher Spezifität >90% und Sensitivität können alternativ zum Guaiak-Test eingesetzt werden.	0	3a	[113-123]

³ Prof. Schmiegel hat sich aufgrund eines möglichen Interessenskonfliktes bei den Abstimmungen zum FOBT/iFOBT, genetischer Stuhltests und M2-PK enthalten (siehe Leitlinienreport).

4.2.2.2. **Genetische Stuhltests**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.11.	Stuhluntersuchungen auf DNA-Veränderungen sollten nicht für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden.	B	3b	[124-129]

4.2.2.3. **M2-PK**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.12.	Der M2-PK Stuhltest sollte nicht für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden.	B	4	[130, 131]

4.2.3. **Radiologische Verfahren**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.13.	Die CT-Kolonographie und die MR-Kolonographie sollten nicht für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden. Bei inkompletter Koloskopie (z. B. Adhäsionen) und fortbestehendem Wunsch des Patienten auf komplette Kolonbeurteilung sollte eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen.	B	3b	[132-134]

4.3. **Kosteneffektivität**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.14.	Sowohl FOBT als auch Sigmoidoskopie, Koloskopie und die Kombination aus Sigmoidoskopie und FOBT gelten als kosteneffektiv (im Vergleich zu Vorsorge-/Früherkennungsverfahren anderer Zielkrankheiten).			EK

5. Risikogruppen

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

- Personen mit einem familiär gesteigerten Risiko für ein kolorektales Karzinom, dessen genetische Grundlagen z. Zt. noch nicht umfassend bekannt sind
- nachgewiesene oder mögliche Anlageträger für ein hereditäres kolorektales Karzinom
- Risikopersonen auf dem Boden einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung

5.1. Sporadisches kolorektales Karzinom

5.1.1. Risikogruppen

5.1.1.1. Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.	St	2a	[135-149]
5.2.	Verwandte zweiten Grades haben ein gering erhöhtes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.	St	2b	[135, 136, 139, 140, 150, 151]

5.1.1.2. Verwandte von Patienten mit kolorektalem Adenom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.3.	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.	St	2b	[137, 140, 152-155]

5.1.1.3. **Patienten mit kolorektalen Adenomen**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.4.	Jedes histologisch nachgewiesene Adenom stellt ein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom dar. Dies gilt insbesondere für: <ul style="list-style-type: none"> • multiple (≥ 3) Adenome • große (>1 cm) Adenome 	St	2b	[156-159]
5.5.	Ein erhöhtes familiäres Darmkrebsrisiko wird durch die ärztliche Anamnese erfasst. Jedoch besteht keine verpflichtende Erfassung der Familienanamnese und ggf. deren Wiederholung im Intervall. Die Verwendung von standardisierten Fragebögen kann geeignet sein, die Erfassung von Personen mit erhöhtem Risiko zu verbessern.			EK

5.1.2. **Primärprävention**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.6.	Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention (diätetische Maßnahmen, Chemoprävention) im Vergleich zur Normalbevölkerung kann aufgrund der widersprüchlichen Daten für die genannten Risikogruppen nicht gegeben werden.	0	1b	[160-163]

5.1.3. Vorsorgeuntersuchungen

5.1.3.1. Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.7.	Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden, spätestens im Alter von 40-45 Jahren. Die Koloskopie sollte bei polypenfreiem Darm in der initialen Koloskopie mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden.			EK
5.8.	Erstgradig Verwandte von Patienten aus Familien, die die Amsterdam Kriterien erfüllen und gleichzeitig eine Mikrosatellitenstabilität (MSS) im Karzinom aufweisen, sollten engmaschiger überwacht werden: Zeigen mindestens zwei unabhängige Karzinome aus der Familie eine MSS, sollte ab dem 25. Lebensjahr in Intervallen von 3-5 Jahren koloskopiert werden. Ist nur ein Karzinom aus der Familie untersucht worden und weist eine MSS auf, sollten zusätzlich Früherkennungsuntersuchungen auf Endometriumkarzinom und Magenkarzinom ebenfalls in Intervallen von 3-5 Jahren durchgeführt werden.			EK
5.9.	Bei erstgradig Verwandten von Patienten mit kolorektalem Karzinom aus Familien, in denen die Bethesda-Kriterien, nicht aber die Amsterdam-Kriterien erfüllt sind, sollte in kürzeren Intervallen koloskopiert werden: Wenn kein Tumorgewebe zur Untersuchung auf HNPCC-typische Auffälligkeiten zur Verfügung steht, sollte das Intervall 3 Jahre nicht überschreiten.			EK
5.10.	Wenn das Tumorgewebe eine Mikrosatellitenstabilität (MSS) oder eine niedriggradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L) zeigt, sollte das Intervall 3-5 Jahre betragen.			EK

5.1.3.2. Verwandte von Patienten mit kolorektalen Adenomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.11.	Verwandte ersten Grades von Indexpatienten, bei denen Adenome vor dem 50. Lebensjahr nachgewiesen wurden, sollten 10 Jahre vor dem Lebensalter zum Zeitpunkt des Nachweises des Adenoms koloskopiert werden. Die Koloskopie sollte bei polypenfreiem Darm in der initialen Koloskopie mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden. Bei Nachweis von Polypen gelten die Empfehlungen von Kapitel 6.5.			EK

5.2. Hereditäre kolorektale Karzinome

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.12.	Wenn Grund zu der Annahme besteht, dass bei einem Patienten eine erbliche Form des Darmkrebses vorliegt oder, dass eine gesunde Person ein hohes Risiko für eine erbliche Form von Darmkrebs hat, sollte der Patient in einem interdisziplinären Zentrum mit ausgewiesener Expertise auf dem Gebiet des erblichen Darmkrebses vorgestellt werden.			EK
5.13.	Bereits erkrankte Personen, Anlageträger und Risikopersonen für monogen erbliche Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome sollen auf Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden.			EK

5.2.1. Risikogruppen

5.2.1.1. HNPCC (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis)/ Lynch-Syndrom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.14.	Personen aus Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen oder eines der Bethesda-Kriterien mit Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und deren Verwandte, die aufgrund des Erbgangs als Mutationsträger in Betracht kommen, sind Risikopersonen für HNPCC.			EK
5.15.	Die Feststellung, ob bei einem Patienten die Bethesda- oder Amsterdam-Kriterien für HNPCC erfüllt sind, soll anamnestisch durch die behandelnden Ärzte erfolgen.			EK
5.16.	Eine weiterführende (molekular-) pathologische Untersuchung hinsichtlich HNPCC soll bei mindestens einem erfüllten revidierten Bethesda-Kriterium durchgeführt werden. Hierfür kann entweder an dem Tumorgewebe primär eine qualitätsgesicherte Untersuchung der immunhistochemischen Expression der DNA-Mismatch-Reparatur-Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 oder eine Untersuchung auf Mikrosatelliten-Instabilität erfolgen. Um ein HNPCC sicher auszuschließen, soll bei unauffälliger immunhistochemischer Expression der DNA-Mismatch-Reparatur-Proteine zusätzlich eine Untersuchung auf Mikrosatellitenstabilität angeschlossen werden. Auf diese kann nur verzichtet werden, wenn immunhistochemisch ein Verlust eindeutig nachgewiesen wurde.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.17.	Bei Patienten mit hoch mikrosatelliteninstabilen Tumoren und einem Ausfall des MLH1-Proteins in der immunhistochemischen Untersuchung soll eine Analyse hinsichtlich einer somatischen BRAF-Mutation p.Val600Glu durchgeführt werden, um ein HNPCC auszuschließen.			EK

5.2.1.2. Adenomatöse Polyposis-Syndrome

5.2.1.2.1. Patienten mit klassischer familiär adenomatöser Polyposis (FAP)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.18.	Patienten mit unbehandelter FAP entwickeln nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom.	St	2a	[164]

5.2.1.2.2. Patienten mit attenuierter familiärer adenomatöser Polyposis (AFAP)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.19.	Die attenuierte FAP (AFAP) 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.	St	2a	[164-172]

5.2.1.2.3. Patienten mit MUTYH-assoziiierter Polyposis (MAP)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.20.	Die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP) ist die wichtigste Differentialdiagnose der FAP. Der Phänotyp entspricht meist dem einer AFAP; auch bei der MAP ist das Lebenszeitrisiko für ein KRK sehr hoch. Aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs besteht aber ein nur geringes Erkrankungsrisiko bei Kindern eines Patienten und heterozygoten Anlageträgern. Die Diagnosestellung ist in der Regel nur durch die molekulargenetische Untersuchung möglich.	St	2a	[173-180]

5.2.2. Vorsorgeuntersuchungen

5.2.2.1. HNPCC / Lynch-Syndrom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.21.	Risikopersonen für HNPCC ist mit Erreichen der Einwilligungsfähigkeit (in der Regel ab dem 18. Lebensjahr), jedoch vor dem 25. Lebensjahr eine genetische Beratung zu empfehlen. Sobald die krankheitsverursachende Mutation in der betreffenden Familie bekannt ist, sollten Risikopersonen auf die Möglichkeit einer prädiktiven Testung hingewiesen werden.	B	1c	[181, 182]
5.22.	Wenn die krankheitsverursachende Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, gelten die allgemeinen Krebsvorsorgemaßnahmen.	ST	1c	Expertenmeinung
5.23.	HNPCC-Patienten und Risikopersonen sollen in der Regel ab dem 25. Lebensjahr jährlich koloskopiert werden.			A EK
5.24.	Bei weiblichen HNPCC-Patienten und Risikopersonen sollte ab dem 25. Lebensjahr zusätzlich zur jährlichen gynäkologischen Untersuchung ein transvaginaler Ultraschall im Hinblick auf Endometrium- und Ovarialkarzinome durchgeführt werden.	B	4	[183-187]
5.25.	Bei weiblichen HNPCC-Patienten und Risikopersonen sollte ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich jährlich eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.			B EK
5.26.	Bei HNPCC-Patienten und Risikopersonen mit HNPCC sollte ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich regelmäßig eine ÖGD durchgeführt werden.			B EK
5.27.	Eine medikamentöse Prävention bei HNPCC sollte nicht durchgeführt werden.	B	2b	[188, 189]
5.28.	Eine prophylaktische Kolektomie bzw. Proktokolektomie bei HNPCC-Mutations-trägern soll nicht durchgeführt werden. Eine subtotale Kolektomie bei Karzinom sollte nicht generell durchgeführt, aber individuell mit dem Patienten besprochen werden.			A EK
5.29.	Die koloskopische Überwachung des Patienten nach onkologischer Resektion soll zusätzlich zur üblichen Nachsorge auch postoperativ nach dem gleichen Muster wie vor der Operation fortgesetzt werden.	A	2a	
5.30.	Mit Patientinnen mit Lynch- und HNPCC-Syndrom sollte mit 40 Jahren, bzw. fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie, eine prophylaktische Hysterektomie und ggf. eine Ovarektomie besprochen werden.			B EK

5.2.2.2. **Adenomatöse Polyposis Syndrome**5.2.2.2.1. **Patienten mit klassischer familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.31.	Verwandte eines FAP-Patienten, die aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs als Mutationsträger in Betracht kommen, werden als Risikopersonen bezeichnet. Bei diesen sollte ab dem 10. Lebensjahr im Anschluss an eine humangenetische Beratung der Familie eine prädiktive genetische Diagnostik empfohlen werden, soweit die zugrundeliegende APC-Keimbahnmutation in der Familie identifiziert werden konnte.	B	4	[95, 190]
5.32.	Wurde die in der Familie identifizierte Mutation bei Risikopersonen (Kinder, Geschwister oder Eltern eines FAP-Patienten) ausgeschlossen, ist eine gesonderte Vorsorge nicht mehr notwendig.	A	1c	Expertenmeinung
5.33.	Risikopersonen, bei denen die Mutation bestätigt oder nicht ausgeschlossen werden konnte, sollen ab dem 10. Lebensjahr jährlich rekto-sigmoidoskopiert werden. Bei Nachweis von Adenomen soll eine komplette Koloskopie erfolgen und bis zur Proktokolektomie jährlich wiederholt werden (s.u.).	A	4	[95, 140, 190, 191]
5.34.	Patienten mit klassischer FAP sollten prophylaktisch und unabhängig vom Ergebnis der molekulargenetischen Testung – wann immer möglich kontinenzerhaltend – proktokolektomiert werden, wenn vertretbar erst nach Abschluss der Pubertät.	B	1c	[172, 192-197]
5.35.	Nach einer Proktokolektomie soll regelmäßig eine Pouchoskopie erfolgen. Bei Patienten mit erhaltenem Rektumstumpf soll regelmäßig eine Rektoskopie durchgeführt werden. Das Intervall hängt vom Untersuchungsergebnis (Anzahl, Größe und Histologie nachgewiesener Neoplasien) ab und sollte 12 Monate nicht überschreiten.			EK
5.36.	Eine ÖGD und Duodenoskopie (Seitblickoptik) mit besonderer Inspektion der Papillenregion sollte spätestens ab dem 25-30. Lebensjahr durchgeführt werden. Bei unauffälligem Befund wird ein 3-Jahres-Intervall empfohlen. Das Intervall sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad vorhandener Adenome (Spigelman-Klassifikation) auf bis zu einem Jahr verkürzt werden. Bei Nachweis von Duodenal-/Papillenadenomen ist die Indikation zur endoskopischen Polypektomie zu überprüfen. Bei schwergradiger Duodenalpolyposis (Spigelman IV) und invasivem nicht-fern-metastasiertem Karzinom besteht eine Indikation zur operativen Resektion.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.37.	Bei vorliegender Therapieindikation (Symptomatik, Progredienz) sollten Desmoide bei FAP in erster Linie mit einer Kombinationstherapie aus Sulindac und Tamoxifen behandelt werden. Das Vorgehen bei progredienten Desmoiden unter dieser medikamentösen Therapie soll interdisziplinär abgestimmt werden. Als Optionen kommen Chemotherapie, Chirurgie und Radiatio in Betracht.			EK
5.38.	Eine jährliche Sonographie der Schilddrüse kann ab dem 15. Lebensjahr bei weiblichen FAP-Patienten durchgeführt werden.			EK
5.39.	Eine medikamentöse Behandlung von Adenomen im unteren und oberen Gastro-intestinaltrakt sollte nicht generell empfohlen werden.	B	2b	

5.2.2.2.2. Patienten mit attenuierter familiärer adenomatöser Polyposis

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.40.	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, sollten zeitlebens jedes Jahr koloskopiert werden.	B	4	[165, 166, 168, 169, 198-201]
5.41.	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.	C	4	[199-201]

5.2.2.2.3. Patienten mit MUTYH-assoziiierter Polyposis (MAP)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.42.	Eine Testung im MUTYH-Gen soll bei Patienten durchgeführt werden, bei denen klinisch eine attenuierte adenomatöse Polyposis besteht und keine krankheits-verursachende Mutation im APC-Gen nachgewiesen wurde.			EK
5.43.	Geschwister eines MAP-Patienten haben aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs ein Erkrankungsrisiko von 25% und werden als Risikopersonen bezeichnet. Diesen sollte ab dem 18.-20. Lebensjahr im Anschluss an eine humangenetische Beratung eine prädiktive genetische Diagnostik empfohlen werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.44.	Werden beide MUTYH-Mutationen des Indexpatienten bei seinen Geschwistern ausgeschlossen, ist eine gesonderte Vorsorge bei diesen nicht mehr notwendig.			EK
5.45.	Für Verwandte eines MAP-Patienten, bei denen lediglich eine der beim Indexpatienten nachgewiesenen MUTYH-Mutationen vorliegt (heterozygote Anlage-träger), werden Vorsorgeuntersuchungen wie bei erstgradig Verwandten eines Patienten mit sporadischem KRK empfohlen (siehe 5.1.3.1).			EK
5.46.	<p>Asymptomatische biallele MUTYH-Mutationsträger sollten im Alter von 18-20 Jahren erstmals koloskopiert werden. Finden sich keine Polypen, sollten diese Patienten weiterhin überwacht werden.</p> <p>Ein Patient mit einer MAP 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, sollen zeitlebens jedes Jahr koloskopiert werden.</p> <p>Eine ÖGD und Duodenoskopie (Seitblickoptik) mit besonderer Inspektion der Papillenregion soll ab dem 25.-30. Lebensjahr mindestens alle drei Jahre durchgeführt werden.</p> <p>Spezifische Vorsorgeuntersuchungen für extraintestinale Manifestationen sind bei MAP-Patienten nicht gerechtfertigt.</p> <p>Eine Empfehlung zur medikamentösen Behandlung von Adenomen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.</p>			EK

5.2.2.3. Nicht-adenomatöse Polyposis-Syndrome

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.47.	Hierzu zählen insbesondere die hamartomatösen Polyposis-Syndrome (Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäre juvenile Polyposis, Cowden-Syndrom), das Hyperplastische Polyposis-Syndrom und die Erbliche gemischte Polyposis. Diese Erkrankungen sind zum Teil sehr selten (ihr Anteil an allen KRK beträgt unter einem Promille). Anlageträger haben ein erhöhtes Risiko sowohl für kolorektale Karzinome als auch für andere syndromspezifische intestinale und extraintestinale Tumoren (Magen, Mamma, etc.).	St	2a	[172, 202-232]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.48.	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.			EK

5.3. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

5.3.1. Colitis ulcerosa

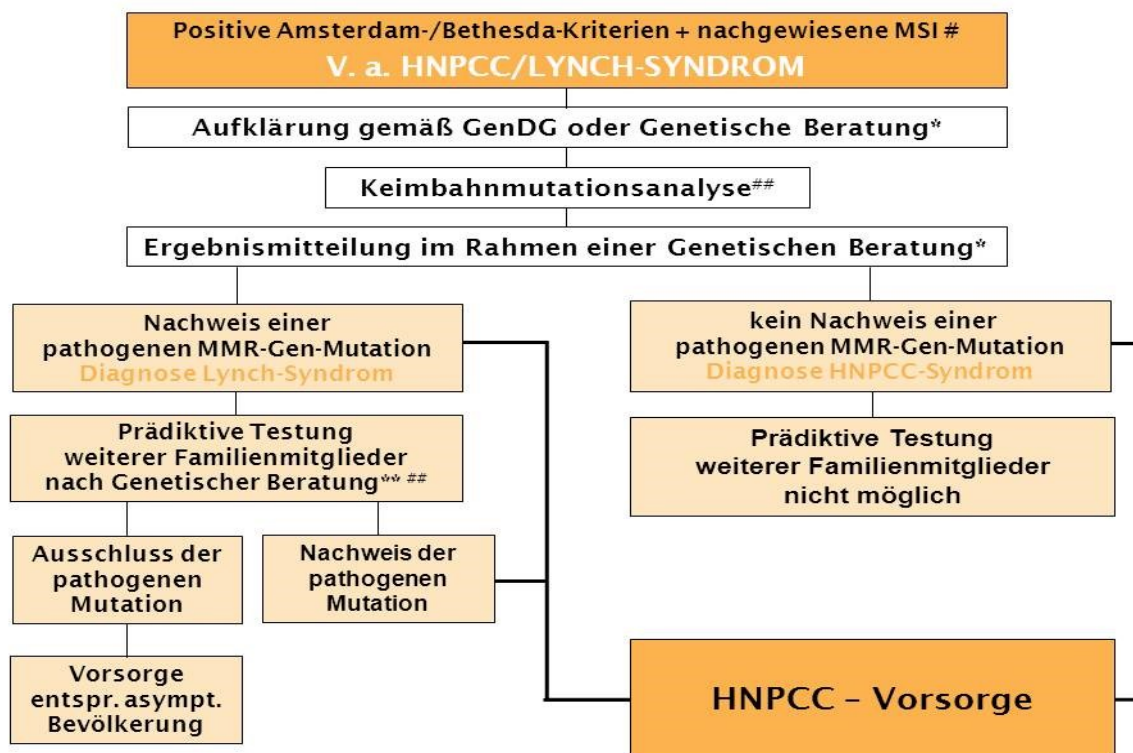
Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.49.	Das kolorektale Karzinomrisiko ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Entsprechende Empfehlungen sind in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa genannt.			EK
5.50.	Da die colitisassoziierte Kolonkarzinommortalität durch eine endoskopische Überwachung gesenkt werden kann, sollen regelmäßige Überwachungskoloskopien erfolgen.	A	3a	[233, 234]
5.51.	Zur Festlegung der Überwachungsstrategie soll bei allen CU-Patienten unabhängig von der Krankheitsaktivität eine Kontrollkoloskopie zur Erfassung des Befallsmusters spätestens 8 Jahre nach Beginn der Symptomatik erfolgen.	A	4	[235]
5.52.	Die Überwachungskoloskopien sollten dann bei ausgedehnter CU ab dem 8. Jahr und bei linksseitiger oder distaler CU ab dem 15. Jahr nach Erstmanifestation 1 - 2 jährlich erfolgen.	B	4	[236, 237]
5.53.	Wenn gleichzeitig eine PSC besteht, sollen die Überwachungskoloskopien unabhängig von der Krankheitsaktivität und Ausdehnung der CU ab dem Zeitpunkt der PSC-Diagnosestellung jährlich erfolgen.	A	3a	[238, 239]
5.54.	Nach subtotaler Kolektomie sollen in Analogie die gleichen endoskopischen Überwachungsstrategien wie bei einer CU ohne Resektion erfolgen.	A	4	[240]

5.3.2. Morbus Crohn

Das kolorektale Karzinomrisiko bei Patienten mit Morbus Crohn scheint, insbesondere bei Kolonbefall, im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht zu sein. Der Nutzen eines Überwachungsprogramms mit Ileokoloskopie zur Früherkennung eines Karzinoms ist bei der Crohn Colitis ungeklärt. Die Datenlage wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn diskutiert [241].

5.4. Anhang: Abbildungen und Tabellen zu Kapitel 5

5.4.1. Algorithmus: Genetische Diagnostik und Vorsorge



* Eine diagnostische Keimbahnuntersuchung erfordert gemäß GenDG eine Aufklärung und Dokumentation der Gesprächsinhalte durch den veranlassenden Arzt. Alternativ kann eine genetische Beratung erfolgen. Die Ergebnismitteilung muss gemäß GenDG im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen.

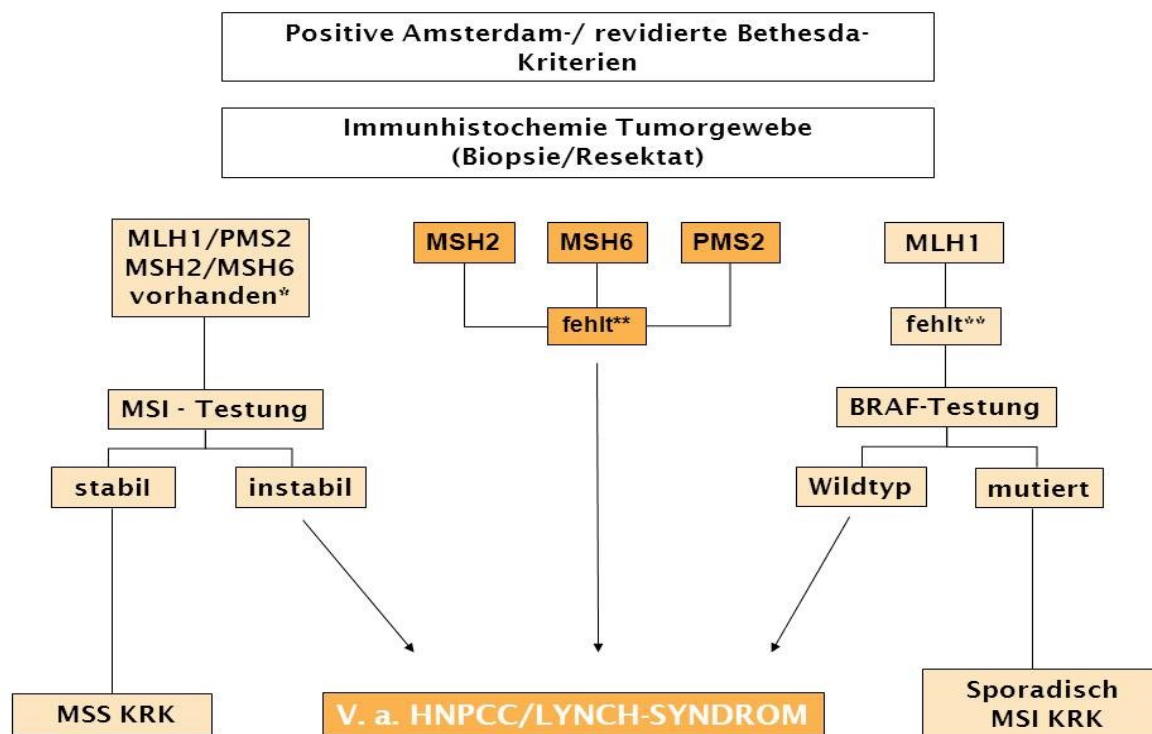
** Eine prädiktive genetische Keimbahndiagnostik bei asymptomatischen Individuen darf gemäß GenDG nur nach einer genetischen Beratung erfolgen. Die Ergebnismitteilung muß gemäß GenDG ebenfalls im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen.

Bei hochgradigem V.a. HNPCC/Lynch-Syndrom (z.B. positive Amsterdam-Kriterien) und Nichtvorhandensein von Tumorgewebe kann auch direkt eine Mutationsanalyse erfolgen.

Sofern eine Keimbahndiagnostik vom Patienten nicht gewünscht wird, ist unabhängig davon in jedem Fall die HNPCC-Vorsorge zu empfehlen.

Abbildung 1: Algorithmus zum Ablauf der genetischen Diagnostik bei Patienten mit V.a. ein hereditäres Tumordispositions-Syndrom am Beispiel des HNPCC-/Lynch-Syndroms. Zum Nachweis der MSI bei V.a. HNPCC-/Lynch-Syndroms wird auf Abbildung 2 verwiesen.

5.4.2. Testalgorithmus Immunhistochemie / MSI zur Abklärung Mismatch-Reparatur-Defekt



* in jeweils >10% der Tumorzellen nukleär positiv; ** in <10% der Tumorzellen nukleär positiv

Abbildung 2: Algorithmus zum Ablauf der molekularpathologischen Abklärung eines Mismatch-Reparaturdefektes bei klinischem V.a. HNPCC-/Lynch-Syndrom. Zur sich ggf. anschließenden genetischen Diagnostik wird auf Abbildung 1 verwiesen.

5.4.3. Empfohlenes Krebsfrüherkennungsprogramm bei HNPCC

Tabelle 2: Empfohlenes Krebsfrüherkennungsprogramm bei HNPCC

Altersangabe	Untersuchung	Intervall
Ab dem 25. Lebensjahr	Körperliche Untersuchung	jährlich
	Koloskopie	jährlich
	Gynäkologische Untersuchung einschl. transvaginaler Sonographie (bei Frauen)	jährlich
Ab dem 35. Lebensjahr	ÖGD	regelmäßig
	Endometriumbiopsie (bei Frauen)	jährlich

5.4.4. Spigelman-Klassifikation

Tabelle 3: Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis nach der Spigelman-Klassifikation (modifiziert nach [242])

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

6. Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	Die komplette Koloskopie stellt das Standardverfahren zur Detektion kolorektaler Polypen und Karzinome dar. Sie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRK und von kolorektalen Polypen. Die Effektivität der Koloskopie hängt entscheidend von der Qualität der Untersuchung ab. Diese ist technik- und untersucherabhängig.	St	1b	[132]
6.2.	Bei inkompletter Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors kann präoperativ zusätzlich eine CT-Kolonographie erfolgen. Postoperativ soll eine komplette Koloskopie erfolgen.	0 A	4	[243-246]
6.3.	Bei inkompletter Koloskopie aufgrund anderer Ursachen (z. B. Adhäsionen) sollte eine CT-Kolonographie erfolgen.	B	3b	[243, 244, 247]

Tabelle 4: Übersicht leitlinienbasierte prozedurenspezifischen Qualitätsparameter der Koloskopie

	DGVS [248]	ESGE [249]	EU [250]	UK [251]	US [252]***
Zoekalrate	> 90 %	> 90 %	> 90 %	> 90 %	ja
Rückzugszeit	> 6 min	> 6 min	ja	> 6 min	> 6 min
ADR	> 20 %	individuell	individuell	> 15 %**	ja
Sauberkeit Kolon	> 90 % gut	> 90 % gut	ja	> 90 %	nein
Polypektomie	Vollständig- keit (endoskop.)	detailliert*	vage	detailliert*	Ja
Intervallläsionen	nein	ja	vage	empfohlen	nein
F-up-Adhärenz	nein	nein	>90 %	nein	nein

* ESGE/UK: Bergungsrate, Tätowierung, ESGE: Überweisungsrate; ** > 20% „aspirational“; *** 2006, meist noch keine Raten

6.1.1. Sigmoidoskopie versus Koloskopie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.4.	Bei positivem FOBT/FIT-Test, bei Tumorverdacht oder sigmoidoskopischem Nachweis eines neoplastischen Polypen soll eine vollständige Koloskopie durchgeführt werden.	A	2b	[82, 102, 253-255]

6.1.2. Chromoendoskopie und verwandte Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.5.	Eine Chromoendoskopie kann bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und HNPCC zur besseren Erkennung von neoplastischen Läsionen eingesetzt werden.	0	1b	[256-262]

6.2. Polypektomiedurchführung

6.2.1. Endoskopische Resektionsverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.6.	Polypen sollen unter Angabe der Lokalisation entfernt und geborgen werden. Die Polypektomie kann bei multiplen Polypen ggf. mehrzeitig erfolgen.	A	1c	Expertenmeinung
6.7.	Um eine repräsentative histologische Aussage zu erhalten und zur definitiven Therapie, sollen Polypen > 5 mm vollständig durch Schlingenektomie entfernt werden. Grundsätzlich sollen diagnostische Koloskopien nur dann durchgeführt werden, wenn in gleicher Sitzung die Möglichkeit zur Schlingenektomie besteht.			EK

6.2.2. Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

Ziel einer Koloskopie muss das Erreichen eines polypenfreien Darms (clean-colon) sein. Um Doppeluntersuchungen zu vermeiden, sollte eine Koloskopie grundsätzlich nur bei vorhandener Interventionsmöglichkeit erfolgen. Ist die Abtragung eines Befundes nicht möglich oder sinnvoll (Risikosituation bei ambulanter Durchführung, fehlende Expertise bei größeren Polypen), sollte der Patient in ein Zentrum eingewiesen werden.

Für weiterführende Ausführungen zu hyperplastischen Polypen, serratierte Polyposis (SPS), endoskopischen Resektionstechniken, alternative Verfahren der Polypenentfernung und Komplikationen wird auf die Langversion der Leitlinie verwiesen.

6.3. Histologische Untersuchung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.8.	Die histologische Untersuchung jedes Polypen ist obligat. Die histologische Befundung der Polypen soll entsprechend der WHO-Kriterien [263] mit einer Aussage zur Vollständigkeit der Abtragung erfolgen. Konventionelle Adenome werden klassifiziert nach histologischem Wachstumstyp (tubulär, tubulovillös und villös) und dem Grad der intraepithelialen Neoplasie (niedrig- und hochgradige intraepitheliale Neoplasie); serratierte Läsionen werden unterteilt in hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, mixed Polypen (mit Angabe des IEN-Grades) und traditionelle serratierte Adenome (mit Angabe des IEN-Grades) [264, 265].			EK
6.9.	Bei Karzinomnachweis soll der histologische Befund folgende Merkmale enthalten: <ul style="list-style-type: none"> · das Ausmaß der Tiefeninfiltration (pT-Kategorie), bei sessilen Polypen die sm- Invasionsmessung in µm, · den histologischen Differenzierungsgrad (Grading), · Vorhandensein oder Fehlen von Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation), · und die Beurteilung der Resektionsränder (R-Klassifikation) im Hinblick auf die lokale Entfernung im Gesunden (zur Tiefe und zur Seite). 	A	3a	[266]
6.10.	Das Ausmaß des Tumorbuddings kann als zusätzlicher Parameter gewertet werden.			EK
6.11.	In Hinblick auf weitere therapeutische Konsequenzen bei komplett entfernten pT1-Karzinomen soll eine zusammenfassende Klassifikation in „Low-risk“ (G1, G2 und keine Lymphgefäßeinbrüche (L0)) oder „High-risk“ (G3, G4, und/oder Lymphgefäß-einbrüche (L1)) erfolgen.	A	3a	
6.12.	Tumorzellbudding größer als 1 kann ebenfalls als „High-risk“ gewertet werden.			EK

6.4. Vorgehen bei pT1-Karzinomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.13.	Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein pT1-Karzinom, soll auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden, wenn es sich um eine Low-risk Situation bei histologisch karzinomfreier Polypen-basis (R0) handelt. In der High-risk Situation soll die radikale chirurgische Behandlung erfolgen, auch wenn die Läsion komplett entfernt wurde.	A	3a	[267-269]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.14.	Bei inkompletter Abtragung eines Low-risk pT1-Karzinoms soll eine komplette endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung erfolgen. Wenn eine R0-Situation nicht erreichbar ist oder Zweifel am Vorliegen einer pT1-Situation bestehen, soll die onkologisch-chirurgische Resektion erfolgen.	A	3a	[267-269]
6.15.	Die endoskopische lokale Nachsorge soll nach kompletter Entfernung (R0) von Low risk (pT1, low grade (G1, G2, L0)) Karzinomen nach einem halben Jahr erfolgen. Eine komplette Koloskopie soll nach 3 Jahren erfolgen.	A	4	

6.5. Polypenmanagement (Nachsorge)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.16.	Nach Abtragung kleiner einzelner nicht neoplastischer Polypen sollte keine endoskopische Nachsorge erfolgen.	B	3b	[270-272]
6.17.	Der Zeitpunkt der Kontrollkoloskopie nach kompletter Abtragung neoplastischer Polypen (Adenome) soll von Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome abhängig gemacht werden.	A	2b	
6.18.	Bei Patienten mit 1 oder 2 Adenomen <1 cm ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie sollte eine Kontrollkoloskopie nach 5-10 Jahren erfolgen.	B	3b	[157, 273, 274]
6.19.	Werden bei dieser Kontrollkoloskopie wiederum keine oder nur 1-2 Adenome < 10 mm ohne überwiegend villöse Histologie oder HGIEN gefunden, sollte die nächste Kontrollkoloskopie nach 10 Jahren erfolgen.	B	3b	[157, 273, 274]
6.20.	Bei Patienten mit 3 - 4 Adenomen oder einem Adenom ≥ 1 cm oder einem Adenom mit überwiegend villöser Histologie oder HGIEN sollte die erste Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.	B	3b	[275]
6.21.	Bei Patienten mit Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und histologisch bestätigter vollständiger Abtragung sollte eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.	B	1b	[275]
6.22.	Bei histologisch nicht bestätigter vollständiger Abtragung von Adenomen > 5mm sollte auch bei makroskopisch kompletter Abtragung eine Kontrolle nach 6 Monaten erfolgen.	B	5	
6.23.	Bei Nachweis von ≥ 5 Adenomen jeder Größe sollte das Kontrollintervall < 3 Jahre betragen.	B	5	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.24.	Nach Abtragung großer Adenome in Piecemeal-Technik soll eine kurzfristige Kontrolle der Abtragungsstelle nach 2-6 Monaten erfolgen.	A	3b	[276-280]
6.25.	Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte die Nachsorge analog zu klassischen Adenomen erfolgen.	B	3b	[281-283]

Tabelle 5: Nachsorgeintervalle nach Polypektomie

Ausgangssituation	Intervall Kontrollkoloskopie
1 oder 2 kleine tubuläre Adenome (< 1 cm) ohne villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	5- 10 Jahre
3 oder 4 Adenome oder ≥ 1 Adenom ≥ 1 cm oder villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	3 Jahre
≥ 5 Adenome	< 3 Jahre
Serratierte Adenome	wie bei klassischen Adenomen
Abtragung in piece-meal Technik	Kontrolle der Abtragungsstelle nach 2 - 6 Monaten

Das Nachsorgeintervall der 2. Kontrollkoloskopie hängt von den Befunden der Indexkoloskopie und der 1. Kontrollkoloskopie ab. Hierzu liegen keine Daten randomisierter Studien, sondern nur retrospektive Analysen vor. Ein möglicher Algorithmus ist in der vorstehenden Tabelle aufgeführt. Zu bedenken ist, dass Patienten mit Nachweis von fortgeschrittenen Adenomen in der Indexkoloskopie auch bei Nachweis von 1 oder 2 tubulären Adenomen in der ersten Kontrollkoloskopie ein erhöhtes Risiko für fortgeschrittene Neoplasien beibehalten [284-287], so dass in diesem Fall eine erneute Kontrolle nach 3 Jahren sinnvoll erscheint.

Generell gilt, dass eine inkomplette endoskopische Abtragung von Adenomen mit einem erhöhten Intervallkarzinomrisiko einhergeht [288]. Eine pathologisch bestätigte komplette Abtragung ist daher anzustreben. Entsprechend erscheint es sinnvoll nach Abtragung von Adenomen > 5 mm bei denen die Vollständigkeit der Abtragung histologisch nicht bestätigt werden kann, eine Kontrolle der Abtragungsstelle durchzuführen. Auch wenn keine vergleichenden Daten vorliegen wird analog zur Abtragung nach Piecemeal-Technik empfohlen, dass die Kontrolle nach etwa 6 Monaten erfolgen sollte. Bei kleineren Adenomen kann bei Zangenabtragung die Beurteilung der Vollständigkeit der Abtragung für den Pathologen schwierig bis unmöglich sein. Auch ist die klinische Relevanz kleiner Adenome unklar. Daher ist in diesen Fällen die endoskopische Beurteilung der Vollständigkeit der Abtragung entscheidend und eine erneute Kontrolle der Abtragungsstelle entbehrlich.

Bezüglich der Empfehlungen zur Nachsorge bei HNPCC, FAP und CED-Patienten siehe Abschnitt Sonderfälle im Kapitel 10.

6.6. Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.26.	Eine medikamentöse Sekundärprophylaxe nach Polypektomie sollte außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	B	1b	[69-71, 289-291]

7. Präoperative Diagnostik und Chirurgie

7.1. Einleitung

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

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

7.2. Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen

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

Nach dem internationalen Dokumentationssystem [292, 293] 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 [294].

7.3. Definition Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	<p>Alle Patienten mit KRK sollen nach Abschluss der Primärtherapie (z.B. Operation, Chemotherapie) in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Bereits prätherapeutisch sollen Patienten in folgenden Konstellationen vorgestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedes Rektumkarzinom, • jedes Kolonkarzinom im Stadium IV, • metachrone Fernmetastasen, • Lokalrezidive, • vor jeder lokal ablativen Maßnahme, z.B. RFA/LITT/SIRT. 			EK

7.4. Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Abbildung 3: Staging beim kolorektalen Karzinom

Untersuchung	KolonCa	RektumCa
Komplette Koloskopie	X	X
CEA	X	X
Abdomensonographie	X	X
Rö-Thorax	X	X
Starre Rektoskopie		X
MR (CT)-Becken mit Angabe Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie		X
Rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor		X

7.4.1. Endoskopische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.2.	<p>Folgende Untersuchungen sollten obligater Bestandteil der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik beim kolo-rektalen Karzinom sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • digital-rektale Untersuchung • komplette Koloskopie mit Biopsie • im Falle einer nicht passierbaren Stenose Koloskopie 3-6 Monate postoperativ 			
		B	5	[295-297]
		A	4	[295-297]
		A	3b	645-647]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.3.	Bei inkompletter Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors kann präoperativ zusätzlich eine CT- oder MR-Kolonografie erfolgen. Postoperativ soll eine komplette Koloskopie erfolgen.	0	4	[245]
7.4.	Bei inkompletter Koloskopie infolge anderer Ursachen (z. B. Adhäsionen) sollte eine CT- oder MR-Kolonografie erfolgen.	B	4	[245]

7.4.2. Bildgebende Verfahren

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.5.	Als Basisuntersuchungen des präoperativen Stagings des kolorektalen Karzinoms sollen die Ultraschalluntersuchung des Abdomens und die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen erfolgen. Im Falle eines unklaren Befundes oder des Verdachtes auf Fernmetastasen oder Infiltration von Nachbarorganen oder umgebende Strukturen soll ein Mehrzeilen-CT des Abdomens und Beckens bzw. im Falle des Verdachtes auf Lungenmetastasen ein CT des Thorax durchgeführt werden.			EK

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.6.	Mit einem präoperativen Staging-CT kann unterschieden werden zwischen Tumoren, die auf die Darmwand beschränkt sind und denen, die sie überschreiten. Die Identifikation des Nodalstatus gelingt jedoch signifikant schlechter. Die besten Ergebnisse bietet das Mehrzeilen-CT (MSCT).			EK

7.4.2.3. Stellenwert der PET-CT

7.4.2.3.1. bei der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.7.	Die PET/PET-CT hat keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms.	St	2b	[298-313]

7.4.2.3.2. vor Resektion kolorektaler Lebermetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.8.	Eine PET-CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden.	0	2b	[314, 315]
7.9.	Eine PET-CT soll nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie durchgeführt werden, da die Sensitivität deutlich reduziert ist	A	2b	[316-318]
7.10.	Der CEA-Wert sollte präoperativ bestimmt werden.			EK
7.11.	CA 19-9 erhöht die Aussagefähigkeit bezüglich des Vorliegens eines Rezidivs im Vergleich zu einer alleinigen CEA-Wert-Bestimmung nicht.			EK
7.12.	Die Bedeutung von CA 125 zur Diagnose von Ovarialmetastasen und als Verlaufparameter zur weiteren Behandlung einer nachgewiesenen Peritoneal-karzinose ist derzeit unklar.			EK

7.4.3. Spezielle Diagnostik beim Rektumkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.13.	Beim Rektumkarzinom sollte die starre Rektoskopie mit Höhenangabe des Tumorunterrandes obligater Bestandteil der präoperativen Diagnostik sein.			EK
7.14.	Zum lokalen Staging eines Rektumkarzinoms sollte vorzugsweise eine MRT, im Falle eines mutmaßlichen T1-Karzinoms eine Endosonographie, durchgeführt werden.	B	2b	[319-327]
7.15.	Für T1-Karzinome ist die CT nicht geeignet.	St	3	[319-327]
7.16.	Die Wertigkeit aller bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ist mit erheblicher diagnostischer Unsicherheit behaftet.	St	2b	[321, 322]
7.17.	Die Befundbeschreibung soll eine Aussage über den Abstand zur mesorektalen Faszie beinhalten.			EK
7.18.	Folgende Untersuchungen können im Einzelfall nützlich sein: <ul style="list-style-type: none"> • Sphinktermanometrie • Gynäkologische Untersuchung • Zystoskopie 	0	4	EK EK

7.5. Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

7.5.1. Intraoperatives Staging

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.19.	<p>Eine intraoperative Inspektion und, bei offener Operation, die Palpation der Leber sollte in jedem Fall, d.h. auch bei unauffälligem präoperativen Staging, erfolgen.</p> <p>Bei suffizienter präoperativer Diagnostik rechtfertigt der diagnostische Zugewinn nicht den Aufwand einer intraoperativen Sonographie zur Suche nach weiteren Metastasen.</p>			EK

7.5.1.1. Intraoperative pathologische Diagnostik

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

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

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

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

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

Bei Adhärenz eines Tumors an Nachbarorganen ist makroskopisch nicht sicher zu klären, ob es sich um eine Infiltration des Karzinoms in das Nachbarorgan oder nur um eine peritumoröse Entzündungsreaktion handelt. In solchen Fällen sollten Biopsien und Schnellschnittuntersuchungen strikt vermieden werden, da hierbei stets die Gefahr einer örtlichen Tumorzell dissemination besteht, was mit einer signifikanten Verringerung der Überlebenschancen einhergeht [328]. Dies begründet die En bloc-Resektion in allen Fällen von Tumoradhärenzen zu benachbarten Organen oder sonstigen Strukturen (siehe Abschnitt 7.7.2 , multiviszzerale Resektion).

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.20.	Sofern durch die Bildgebung keine eindeutige diagnostische Zuordnung von unklaren Leberläsionen getroffen werden kann, sollte eine histologische Sicherung erfolgen.			EK
7.21.	Die Sentinel-Node-Biopsie (Wächterlymphknoten-Exzision) hat keinen Stellenwert beim kolorektalen Karzinom.			EK

7.5.2. Radikalchirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

7.5.2.1. Ausmaß der Lymphknotendisektion:

Im Falle einer lymphogenen Metastasierung des Kolonkarzinoms erfolgt diese nach regelhaftem Metastasierungsmuster, nämlich zunächst longitudinal, zu beiden Seiten des Tumors in die parakolischen Lymphknoten, im Weiteren zu den intermediären Lymphknoten entlang der radiären Arterien bis hin zu den zentralen Lymphknoten am Stamm der versorgenden Arterien. Hierbei erfolgt die parakolische Metastasierung nie über eine längere Distanz von mehr als 10 cm [329-331].

Aus der Durchtrennung der zentralen Arterien ergibt sich das Ausmaß der Darmresektion, wobei im Falle rechtsseitiger Karzinome Lymphknotenmetastasen am terminalen Ileum nur sehr selten und dann nur bei sehr weit fortgeschrittenen Karzinomen vorkommen [332]. Deshalb ist eine Resektion des terminalen Ileums von max. 10cm bei der Hemikolektomie rechts ausreichend.

Onkologische Grundsätze

Bei der Kolonkarzinomchirurgie korreliert die Lymphknotenausbeute auch im Falle nodal negativer Karzinome (UICC II) mit der Prognose [333, 334].

In der Langversion wird auf das Vorgehen bei Karzinomen des Coecums und des Colon ascendens, der rechten Flexur und des rechten Colon transversum, des mittleren Colon transversum, des distalen Colon transversum und der linken Colonflexur, bei Karzinomen des Colon descendens sowie bei Karzinomen des Sigmas eingegangen.

7.5.2.2. Komplette Mesokolische Exzision (CME)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.22.	Die chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms sollte die komplette mesokolische Exzision beinhalten.			EK

7.5.2.3. Lokalablative Verfahren bei Lebermetastasen

7.5.2.3.1. Radiofrequenzablation (RFA)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.23.	Eine RFA kann durchgeführt werden, wenn nicht resektable Lebermetastasen vorliegen oder der Allgemeinzustand des Patienten eine Resektion nicht zulässt, insbesondere nach vorangegangener Leberresektion.	0	3a	[335-337]

7.5.2.3.2. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.24.	Eine SIRT zur Behandlung von disseminierten Lebermetastasen bei KRK sollte nur bei Patienten, für die keine andere Therapieoption infrage kommt, und dann nur innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.	B	2a	[338, 339]

7.5.2.3.3. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.25.	Eine LITT zur Behandlung von Lebermetastasen bei KRK sollte nur innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.	B	4	[340, 341]

7.5.3. Radikalchirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert in der Regel neben der Resektion des Primärtumors im Gesunden die partielle oder totale Entfernung des Mesorektums und damit des regionären Lymphabflussgebiets (sog. radikale Resektion nach internationalem Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom [292, 293]. 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 Tumorlokalisierung, insbesondere der Beziehung zur Linea dentata und dem Levatorschenkel, der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion abhängig ist:

- die (tiefe) anteriore Rektumresektion,
- die abdomino-perineale Rektumexstirpation,
- die intersphinktere Rektumresektion (auch als abdominoperanale Rektumresektion bezeichnet). Diese Operation setzt besondere Erfahrungen voraus.

Zu beachten ist, dass auch bei der tiefen anterioren Rektumresektion sehr häufig zur Erreichung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes nach aboral eine intersphinkteräre Präparation erforderlich ist. Hiermit ist jedoch nicht das Operationsverfahren im Sinne der abdominoperanalen Präparation zu verwechseln.

Nach Möglichkeit sind kontinenzerhaltende Verfahren unter Abwägung der zu erwartenden späteren Lebensqualität zu bevorzugen. Bei schlechter Sphinkterfunktion sollte an Stelle einer tiefen Resektion die Anlage einer permanenten Kolostomie bevorzugt werden, die je nach Sicherheitsabstand vom Beckenboden als Rektumexstirpation oder Beckenboden-erhaltend ausgeführt wird.

7.5.3.1. Allgemeine Onkologische Grundsätze

Die operative Therapie sollte folgende Grundsätze beinhalten:

Die Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mit Absetzung der A. mesenterica inferior zumindest distal des Abgangs der A. colica sinistra. Die abgangsnahe Unterbindung der A. mesenterica inferior hat keine prognostische Bedeutung, sie wird aber häufig aus operationstechnischen Gründen zur ausreichenden Mobilisation des linken Hemikolons zur Rekonstruktion durchgeführt [342]. Allerdings zeigen anatomische Studien, dass in vielen Fällen auch ohne zentrale Absetzung eine tiefe Anastomose möglich ist [343]. Der Wert einer Dissektion der Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica inferior proximal des Abgangs der A. colica sinistra ist nicht gesichert (Evidenzstärke 2b) [344-347].

- Die komplette Entfernung des Mesorektums beim Karzinom des mittleren und unteren Rektumdrittels und die partielle Mesorektumexzision beim Karzinom des oberen Rektumdrittels durch scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis (totale mesorektale Exzision – TME) [348, 349].
- Die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstands (siehe unten).
- In der Regel die En-Bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen (mutiviszerales Resektion) zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzell-dissemination [350].
- Die Schonung der autonomen Beckennerven (Nn. hypogastrici, Plexus hypogastrici inferiores et superior) [351, 352].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.26.	Die systematische Dissektion der lateralen Lymphknoten entlang der Art iliaca interna und ihrer Äste soll ohne begründeten Metastasenverdacht nicht durchgeführt werden. Sie erhöht die perioperative Morbidität, ohne dass onkologische Vorteile belegt sind.	A	1b	[353-356]

7.5.3.2. Vorgehen bei Tumoren des oberen Rektumdrittels

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.27.	Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels erfolgt die Durchtrennung des Rektums mit partieller Mesorektumexzision 5 cm distal des makroskopischen Tumorrands, gemessen in vivo. Das Mesorektum sollte horizontal ohne proximalwärtige Ausdünnung durchtrennt werden (kein Coning).	B	3b	[348, 357-361]

7.5.3.3. Vorgehen bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.28.	Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt die totale Mesorektumexzision (TME) bis zum Beckenboden unter Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nn. hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores.	A	1b	[351, 362, 363]
7.29.	Bei Low-Grade-Tumoren guter oder mäßiger Differenzierung des unteren Rektumdrittels ist ein Sicherheitsabstand von 1-2cm in situ ausreichend. Bei High-Grade-Tumoren (G3/4) ist ein größerer Sicherheitsabstand anzustreben.	B	2b	[349, 364-367]
7.30.	Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kann zur Abwendung einer ansonsten notwendigen Exstirpation auch ein aboraler Abstand von 0,5cm akzeptiert werden. Die Tumorfreiheit des aboralen Resektionsrandes sollte durch intraoperativen Schnellschnitt gesichert werden.	B	2b	[368, 369]

7.5.3.4. Rekonstruktion nach total mesorektaler Exzision

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

- gerade colo-ale Anastomose
- der Colon-J-Pouch
- die transverse Coloplastie
- die Seit-zu-End-Anastomose

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.31.	Bei der Rekonstruktion nach tiefer anteriorer Resektion soll wegen der besseren funktionellen Ergebnisse in der Regel (wenn anatomisch machbar) keine gerade colo-ale Anastomose angelegt werden.	A	1a	[370]
7.32.	Von den verschiedenen Rekonstruktions-Formen sind die Vorteile im funktionellen Ergebnis des Colon-J-Pouches am besten belegt.	St	1a	[370, 371]
7.33.	Unter funktionellen Gesichtspunkten ist die transverse Koloplastie dem Colon-J-Pouch unterlegen.	St	1b	[371, 372]
7.34.	Möglicherweise ist die Seit-zu-End-Anastomose dem Colon-J-Pouch ebenbürtig.	St	2a	[373]

7.5.3.5. **Entscheidung zum Sphinkter-Erhalt**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.35.	Durch die neoadjuvante Radiochemotherapie und entsprechende Remission kann u. U. trotz eines primär nicht für möglich gehaltenen Sphinktererhaltes eine schließmuskelerhaltende Rektumresektion möglich werden. Deshalb sollte diesbezüglich frühestens 6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie eine Reevaluation stattfinden.			EK

7.5.3.6. **Vorgehen bei komplettem Response nach neoadjuvanter Therapie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.36.	In den seltenen Fällen, in denen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie klinisch, endoskopisch und durch bildgebende Verfahren (Endosonographie und MRT, alternativ evtl. auch CT) kein Tumor mehr nachweisbar ist, kann auf jegliche Operation verzichtet werden. Voraussetzung ist die gründliche Aufklärung über die noch unzureichende Validierung dieses Vorgehens und die Bereitschaft des Patienten, sich einer sehr engmaschigen mindestens 5-jährigen Nachsorge zu unterziehen.			EK

7.5.3.7. **Rektum-Exstirpation**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.37.	Bei tiefliegenden Tumoren mit Infiltration des Analkanals/der Sphinkteren, die nicht sphinktererhaltend operiert werden können, sollte die abdomino-perineale Exstirpation im Sinne einer „zylindrischen“ Resektion unter Mitresektion des Levator ani erfolgen.	B	3b	[374-376]
7.38.	Nach neoadjuvanter Radio-(Chemo-)Therapie und/oder bei großen perinealen Defekten können die Wundheilungsstörungen perineal durch primäre plastische Deckung mit einem myokutanen Lappen reduziert werden.	O	3b	[377]

7.5.4. **Stoma-Anlage**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.39.	Bei der radikalen Operation des Rektumkarzinoms mit TME und tiefer Anastomose soll ein temporäres Deviations-Stoma vorgeschaltet werden.			EK
7.40.	Als Deviationsstoma sind Kolostoma und Ileostoma gleichwertig.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.41.	Die Stomaanlage soll möglichst frühzeitig vor der Operation mit dem Patienten besprochen und geplant werden.			EK
7.42.	Die Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden.			EK
7.43.	Die Ileostomie sollte prominent angelegt werden (> 1 cm). Die Kolostomie sollte leicht erhaben angelegt werden.			EK

7.5.5. Lokale Operationsverfahren des Rektumkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.44.	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).	St	1b	[378-381]
7.45.	Bei T1-High-Risk-Karzinomen (G3/4 u./o. Lymphgefäßinvasion) und bei T2-Karzinomen liegt das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei 10–20%, sodass die alleinige lokale Exzision nicht empfohlen werden kann. (siehe auch Abschnitt 6.4).	B	3b	[382, 383]

7.6. Laparoskopische Chirurgie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.46.	Die laparoskopische Resektion des Kolon- und Rektumkarzinoms kann bei entsprechender Expertise des Operateurs und geeigneter Selektion mit gleichen onkologischen Ergebnissen im Vergleich zur offenen OP-Technik durchgeführt werden. ⁴	A	1a	[384-388]
7.47.	Die Qualität des Präparates soll durch den Pathologen dokumentiert werden.			EK
7.48.	Neuere Operationsverfahren (z.B. Robotik, NOTES) können wegen unzureichender Daten außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.			EK

⁴Das „kann“ im Empfehlungstext steht nicht im Widerspruch zum Empfehlungsgrad A, da sich dieser auf die Gleichwertigkeit der Verfahren bezieht.

7.7. Sondersituationen

7.7.1. Chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.49.	<p>Bei Patienten mit einer isolierten und limitierten Peritonealkarzinose kann eine zytoreduktive Chirurgie gefolgt von einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) durchgeführt werden, wenn folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCI (peritoneal cancer index) < 20, • keine extraabdominellen Metastasen, • Möglichkeit der makroskopisch kompletten Entfernung oder Destruktion jeglicher Tumormanifestation • Therapie in einem spezialisierten Zentrum <p>Die Durchführung im Rahmen von Studien sollte bevorzugt werden.</p>	0	2a	[389-392]

7.7.2. Multiviszzerale Resektion

Bei Adhärenz eines Tumors an Nachbarorganen ist makroskopisch nicht sicher zu klären, ob es sich um eine Infiltration des Karzinoms in das Nachbarorgan oder nur um eine peritumoröse Entzündungsreaktion handelt. In solchen Fällen sollten Biopsien und Schnellschnittuntersuchungen strikt vermieden werden, da hierbei stets die Gefahr einer örtlichen Tumorzell dissemination besteht, was mit einer signifikanten Verringerung der Überlebenschancen einhergeht [328]. Daher sollte eine En bloc-Resektion der befallenen Organe durchgeführt werden (multiviszzerale Resektion). Im Falle des Rektumkarzinoms können totale Beckenexenterationen notwendig werden.

7.7.3. Mehrfachkarzinome des Kolorektums

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

7.7.4. Notfalloperationen

Bei Ileus, Tumorperforation oder Darmperforation bei stenosierendem Tumor ist das Vorgehen abhängig von der vorliegenden Situation. Nach Möglichkeit ist eine onkologische radikale Resektion entsprechend dem elektiven Vorgehen anzustreben. In geeignet erscheinenden Fällen kann bei einem Ileus die Einlage eines endoluminalen Stents diskutiert werden [393]. Ein Ileus in Verbindung mit einem Rektumkarzinom geht in der Regel mit weit fortgeschrittenen Karzinomen einher, so dass fast immer eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie anzustreben ist. Aus diesem Grund wird bei dieser Situation häufig primär ein Transversostoma rechts angelegt. Eine tumorbedingte Blutung ist sehr selten relevant für einen Therapieentscheid.

7.7.5. Resektion von Lebermetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.50.	Die simultane Resektion von Lebermetastasen beeinflusst wahrscheinlich das Langzeitüberleben im Vergleich zu einem zweizeitigen Vorgehen bei geeigneter Selektion der Patienten nicht.			EK
7.51.	Die simultane Lebermetastasenresektion kann bei entsprechender Komorbidität oder höherem Lebensalter (>70 Jahre) zu einer höheren postoperativen Letalität führen.			EK
7.52.	Bei multiplen synchronen Lebermetastasen sollte ein zweizeitiges und multimodales Vorgehen gewählt werden.			EK

7.7.6. Ausgedehnte Fernmetastasierung und asymptomatischer Primärtumor

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.53.	Bei Patienten im Stadium IV mit ausgedehnter Lebermetastasierung („Metastasen-leber“) und asymptomatischem Primärtumor (keine Stenosesymptomatik, keine transfusionspflichtigen Blutungen) kann ohne Resektion des Primärtumors primär eine Chemotherapie durchgeführt werden.	0	4	[394, 395]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.54.	Eine prophylaktische Kolektomie bzw. Proktokolektomie bei HNPCC-Mutations-trägern soll nicht durchgeführt werden. Eine subtotale Kolektomie bei Karzinom sollte nicht generell durchgeführt, aber individuell mit dem Patienten besprochen werden.			EK
7.55.	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. (siehe auch Kapitel 5.2.2.1)	A	2a	[396-401]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.56.	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 5.2.2.2)	B	3b	[402]

7.7.9. Karzinome auf dem Boden einer Colitis ulcerosa

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.57.	Die Regeloperation stellt die restaurative Prokto-Kolektomie mit Dünndarm-Pouch dar, falls aus onkologischen und funktionellen Gründen sinnvoll.	St	3b	

7.8. Postoperative pathohistologische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.58.	Folgende Angaben durch den Pathologen sind erforderlich:			[263, 334, 403-415]
	• Tumortyp nach WHO-Klassifikation,	A	1c	
	• Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation),	A	1c	
	• Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation),	A	1c	
	• Anzahl der untersuchten Lymphknoten,	A	2a	
	• Mindestanzahl der zu untersuchenden Lymphknoten:12,	A	2a	
	• Grading,	A	2a	
	• Abstand von den Resektionsrändern (beim Rektumkarzinom auch circumferentiell), -	A	2a	
	• R-Klassifikation.	A	1c	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.59.	Die Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität erfolgt fakultativ bei V.a. Vorliegen eines HNPCC.			EK

7.8.1. Karzinom-Graduierung in Abhängigkeit von MSI-H

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.60.	Schlecht differenzierte Adenokarzinome einschließlich muzinöser Adenokarzinome und undifferenzierte Karzinome sollen immunhistochemisch auf die Expression von hMLH1 und hMSH2 getestet und bei einem Ausfall von hMLH1 oder hMSH2 als niedriggradige (low grade) Karzinome graduiert werden.			EK

7.8.2. Anzahl zu entfernender LK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.61.	12 und mehr Lymphknoten sollen entfernt und untersucht werden.			EK
7.62.	Das Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten sollte angegeben werden.			EK
7.63.	Je größer die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten, desto besser ist die Prognose der Patienten mit KRK im UICC-Stadium II und III. Die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten kann als Surrogatmarker für Behandlungsqualität gelten. Die Größe des Lymphknotens korreliert nicht mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastase.			EK

7.8.3. Bedeutung des Tumorabstands zur Resektionsfläche des Mesokolons beim Kolonkarzinom

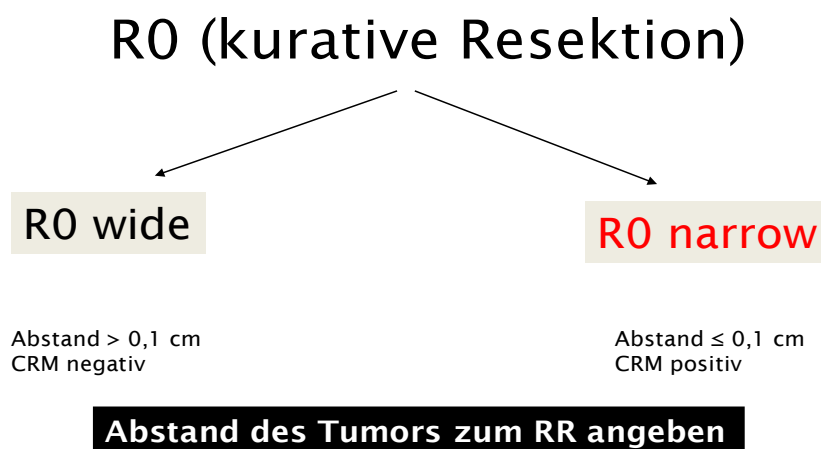
Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.64.	Analog der Qualitätsbewertung von Resektaten beim Rektumkarzinom sollte auch beim Kolonkarzinom die Qualität des Resektates folgendermaßen kategorisiert werden: <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 (gut): Mesokolische Schicht erhalten • Grad 2 (moderat): Oberflächeneinrisse • Grad 3 (schlecht): Einrisse reichen bis auf die Muscularis propria oder Tumor Diese Bewertungen sind vom Pathologen vorzunehmen.			EK

7.8.4. Bedeutung des Abstands vom zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM-Klassifikation) beim Kolon- und Rektumkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.65.	Der zirkumferentielle Sicherheitsabstand ist negativ, wenn er 1 mm oder mehr beträgt (R0 „wide“). Ein positiver zirkumferentieller Sicherheitsabstand liegt vor, wenn der zirkumferentielle Sicherheitsabstand weniger als 1 mm beträgt (R0 „close“) oder Tumorgewebe direkt an ihn heranreicht (R1). Der gemessene Abstand soll in Zahlen dokumentiert werden.			EK

Definition R1

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



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

Vor allem Arbeiten aus den Niederlanden und Großbritannien haben jedoch gezeigt, dass auch bei einem zirkumferentiellen Sicherheitsabstand von weniger als 1 mm das Lokalrezidivrisiko beim Rektumkarzinom deutlich ansteigt (3-Jahres Lokalrezidivraten: 6% bei CRM- und 17% bei CRM+; 3-Jahres tumorfreies Überleben 79% bei CRM- und 50% bei CRM+ [320, 416]).

Ob bereits ein Sicherheitsabstand von weniger als 2 mm zu einer verschlechternden Prognose führt, wird kontrovers diskutiert [417, 418].

7.8.5. Bedeutung der Angabe der Qualität des TME- Präparats

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.66.	<p>Da die Qualität eines Operationsresektates unter Berücksichtigung der oben genannten Kategorien Rückschlüsse auf die Prognose bezüglich der Entwicklung eines Lokalrezidives zulässt, soll diese obligat im patho-histologischen Befundbericht wie folgend beschrieben werden: Die Qualität des Präparates wird beurteilt an der Integrität der mesorektalen Faszie im Falle der Resektion mit 3 Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad1 (gut): Mesorektale Faszie erhalten • Grad 2 (moderat): Intramesorektale Einrisse • Grad 3 (schlecht): Erreichen der Muscularis propria oder Tumor <p>Im Falle einer Rektumexstirpation sind bei einer vollständigen Resektion der Levatormuskulatur Präparateinrisse und ein tumorpositiver zirkumferentieller Sicherheitsabstand seltener. [419]</p> <p>Im patho-histologischen Befundbericht ist deshalb die Beschreibung bezüglich der Radikalität im Bereich der Levatormuskulatur obligat. Hierzu sollen folgende Kategorien Verwendung finden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 (gut): Levatormuskulatur mitreseziert, keine Eröffnung des Darmes oder des Tumors • Grad 2 (moderat): Muscularis propria erhalten, keine Eröffnung des Darmes oder des Tumors • Grad 3 (schlecht): Teile der Muscularis propria fehlen oder Eröffnung des Darmes oder des Tumors <p>Diese Bewertungen sind vom Pathologen vorzunehmen.</p>			EK

7.9. Psychoonkologische Aspekte

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.67.	Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.	B	1b	[420-447]
7.68.	Alle Patienten sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psycho-onkologischer Hilfestellungen informiert werden.	B	EK	

8. Adjuvante und neoadjuvante Therapie

8.1. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

8.1.1. Indikation zur adjuvanten Behandlung bei Kolonkarzinomen

Voraussetzung für eine adjuvante Therapie ist die R0-Resektion des Primärtumors. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach qualitätsgesicherter Tumorresektion [448] ist die pathohistologische Stadienbestimmung, insbesondere die Bestimmung des pN-Status. 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. Bei Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden, sind im Rahmen der Qualitätssicherung das Auftreten von Rezidiven, die Überlebensrate und Nebenwirkungen zu dokumentieren. Die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie erfordert einschlägige Erfahrung und insbesondere die Kenntnis der entsprechenden Dosisreduktionsschemata, die bei auftretender Toxizität eingehalten werden müssen.

Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen

- Allgemeinzustand schlechter als 2 (ECOG)
- Unkontrollierte Infektion
- Leberzirrhose Child B und C
- Schwere koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- Präterminale und terminale Niereninsuffizienz
- Eingeschränkte Knochenmarkfunktion
- Andere, die Lebenserwartung bestimmende Komorbiditäten
- Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

8.1.2. Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1.	Alleine aus Altersgründen sollte eine adjuvante Chemotherapie nicht unterlassen werden. Bei Patienten über 75 Jahre gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.			EK
8.2.	Die adjuvante Chemotherapie sollte baldmöglichst postoperativ eingeleitet werden.	B	3b	[449-451]
8.3.	In den randomisierten Studien wurde die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 8 Wochen eingeleitet.	ST	1b	

8.1.3. UICC-Stadium III

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.4.	Bei Patienten mit einem R0 resezierten Kolonkarzinom im Stadium III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1a	[452-455]

8.1.4. UICC-Stadium II

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.5.	Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	0	1b	[456-460]

8.1.5. UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.6.	Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	B	3b	[334, 461, 462]
8.7.	Bei Patienten im Stadium II soll vor der Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie der Mikrosatellitenstatus bestimmt werden. Weitere Parameter (z. B. CEA-Spiegel, Differenzierungsgrad, 18q Verlust, isolierte Tumorzellen in Lymphknoten oder im Knochenmark, DNA-Ploidie und TS/p53 Expression, Lymph- und Blutgefäßinvasion, molekulargenetische Analysen) sollen nicht zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie benutzt werden.	B	3b	[463-466]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.8.	Bei nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) sollte eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II nicht erfolgen.	B	2a	

8.1.6. Chemotherapieprotokolle

8.1.6.1. Stadium III

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.9.	Für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III soll eine Oxaliplatin-haltige Therapie eingesetzt werden.	A	1b	[467-470]

Therapieschemata

FOLFOX4: Folinsäure (FS) (200 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22 Stunden Infusion; Tag 1 und 2) in Kombination mit Oxaliplatin (85 mg/m² als 2 Stunden Infusion; Tag 1), Wiederholung Tag 15.1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen.

modifiziertes FOLFOX6 Schema: Oxaliplatin (85 mg/m² als 2 Stunden Infusion; Tag 1), Folinsäure (400 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1) + 5-FU (400 mg/m² i.v. Bolus, Tag 1; danach 2400 mg/m² kontinuierlich i.v. über 46 Stunden). 1 Zyklus umfaßt 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen.

XELOX: Oxaliplatin 130 mg/m² an Tag 1; Capecitabine 2x1.000mg/m²/Tag, Tag 1-14, Wiederholung Tag 22. 1 Zyklus umfasst 3 Wochen, insgesamt 8 Zyklen.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.10.	Bei Patienten über 70 Jahre sollte eine Oxaliplatin-haltige Therapie nicht erfolgen.	B	2b	[471-475]
8.11.	Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin-haltige Regime soll eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen durchgeführt werden. Dabei werden orale Fluoropyrimidine den infusionalen Schemata vorgezogen. Bolusregime sollen wegen der höheren Toxizität nicht mehr verwendet werden.	A	1b	[476-482]
8.12.	Monoklonale Antikörper oder Irinotecan sollen in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms nicht eingesetzt werden.	A	1b	[483-485]

Infusionales 5-FU/Folinsäure:

- LV5FU2
z.B. Folinsäure (FS) (200 mg/m² als 2 Stunden Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22 Stunden Infusion; Tag 1 und 2)
1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen
- 5-FU/Folinsäure-Schema
z.B. Folinsäure (FS) (500 mg/m² als 1-2 Stunden Infusion) plus 5-FU (2600 mg/m² als 24 Stunden Infusion) 1x pro Woche über 6 Wochen (Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36). Erneuter Beginn der Therapie in Woche 9 (Tag 50).
- Insgesamt 2 Zyklen.
- venöse 5-FU Dauerinfusion (PVI)
z. B. 5-FU als Dauerinfusion über insgesamt 12 Wochen (300 mg/m²/Tag)

8.1.6.2. Stadium II

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.13.	Wenn bei Patienten mit Stadium II Tumoren eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wird, sollten Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden.	B	1b	[467, 472]

8.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

8.2.1. Neoadjuvante Therapie

8.2.1.1. Stadium I

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.14.	In UICC-Stadium I (cT1-2N0) soll eine präoperative Therapie nicht durchgeführt werden.	A	2b	[486, 487]

8.2.1.2. Stadium II/III

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.15.	In den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erfolgen.	A	1b	[486, 488-494]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.16.	In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • cT1/2-Tumore im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichen Lymphknotenbefall • cT3a/b-Tumore im mittleren Drittel mit in der MRT nur limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe (cT3a: <1 mm, cT3b: 1-5 mm) und ohne bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder extramuraler Gefäßinvasion (EMVI-) bei adäquater Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie. 			EK
8.17.	Der im Dünnschicht-MRT gemessene radiale Abstand des Primärtumors (oder bildgebend befallener Lymphknoten) von der mesorektalen Faszie (mrCRM) soll außerhalb von Studien nicht als Entscheidungskriterium für eine primäre Operation herangezogen werden.			EK
8.18.	Rektumkarzinome im oberen Drittel ohne Risikokonstellation für ein Lokal-rezidiv sollen primär operiert und adjuvant analog zu Kolonkarzinomen behandelt werden.	A	1b	[495, 496]
8.19.	Bei einer Risikokonstellation im oberen Rektumdrittel (z.B. T4, mrCRM+, bildgebend eindeutiger und ausgedehnter Lymphknotenbefall) kann eine präoperative Radio-/Radiochemotherapie erfolgen.			EK
8.20.	Die neoadjuvante Radiotherapie kann entweder als Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy gefolgt von sofortiger Operation oder als konventionell fraktionierte Radiochemotherapie (1.8-2.0 Gy bis 45-50.4 Gy) mit einem Intervall von 6-8 Wochen bis zur Operation erfolgen.	0	1b	[497-501]
8.21.	Bei T4-Tumoren, Nähe des Tumors zur mesorektalen Faszie (<1-2 mm) oder tiefliegenden Tumoren mit intendiertem Sphinktererhalt sollte eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.			EK
8.22.	Für Patienten bei denen ein Downsizing angestrebt ist, kann auch die Kurzzeitbestrahlung mit längerem Intervall bis zu 12 Wochen zur Operation (mit und ohne neoadjuvante Chemotherapie) durchgeführt werden.	0	1b	[502-504]
8.23.	Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll orales Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouracil beinhalten.	A	1b	[491, 492, 505-507]
8.24.	Die Operation sollte 6-8 Wochen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie erfolgen.	B	3a	[508-511]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.25.	Nach Kurzzeit-Bestrahlung (5 x 5 Gy) sollte die Operation entweder innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Radiotherapie oder nach 4-8 Wochen erfolgen.	B	3b	[503, 512]
8.26.	Die neoadjuvante Chemotherapie vor oder nach Radiochemotherapie (oder als alleinige neoadjuvante Therapie ohne Radio-/Radiochemotherapie) soll außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.			EK
8.27.	Die Kurzzeit-RT mit 5 x 5 Gy gefolgt von neoadjuvanter Chemotherapie und Operation im Intervall kann bei synchroner Metastasierung erfolgen.			EK

8.2.2. Adjuvante Therapie

8.2.2.1. Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms bei primärer Operation (ohne Vorbehandlung)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.28.	Im UICC-Stadium I (pT1/2N0) soll nach R0-Resektion eine adjuvante Therapie nicht erfolgen.	A	1b	[486]
8.29.	Bei histopathologisch bestätigten Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv (u.a. R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, pCRM+, unzureichender TME-Qualität, pT4, pT3c/d, pN2, extranodale Tumorherde im Mesorektum, pT3 im unteren Rektumdrittel) sollte eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.			EK
8.30.	Wird nach primärer R0-Resektion im Stadium II/III keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt, sollte eine adjuvante Chemotherapie analog zu den Indikationskriterien und Schemata beim Kolonkarzinom erfolgen.			EK

8.2.2.2. Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach präoperativer Radio-/Radiochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.31.	Eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie kann auf Grundlage der vorhandenen Datenlage beim Rektumkarzinom nicht geben werden.	0	5	[513-517]

9. Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation

Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen bei Nachweis einer Metastasierung beginnt mit der Beurteilung des Allgemeinzustandes (siehe Abbildung 4)

Patienten in gutem Allgemeinzustand können einer intensiven Behandlung, d.h. einer Operation oder Chemotherapie zugeführt werden. Bei resektablen Tumormanifestationen und günstiger Risikokonstellation soll primär die Metastasenresektion angestrebt werden (siehe 9.7.1). Diejenigen Patienten, für die primär keine chirurgische Interventionsmöglichkeit besteht, sollten eine möglichst effektive systemische Chemotherapie erhalten. Als primäres Therapieziel wird die maximale Tumorreduktion angestrebt. Die Wahl des Chemotherapieregimes hängt entscheidend von dem molekularpathologischen Profil des Tumors ab. Bei Patienten mit RAS-Wildtyp Tumoren kommt als weitere Entscheidungsgrundlage die Lokalisation des Primärtumors hinzu.

Die therapeutische Strategie in der Behandlung der metastasierten Erkrankung sollte im Rahmen einer Tumorkonferenz interdisziplinär festgelegt werden. Die Patienten sind ihren individuellen Erfordernissen entsprechend ausführlich über die Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung miteinzubeziehen.

Neben der Tumorthherapie, die im Folgenden dargestellt wird, sind die Sicherstellung einer adäquaten Schmerztherapie und Ernährung, eine bedarfsgerechte psychosoziale und psychoonkologische Versorgung sowie supportive Therapiemaßnahmen integrale Bestandteile des palliativen Therapiekonzepts.

Palliativmedizin ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte unabhängig der zugrundeliegenden Diagnose wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

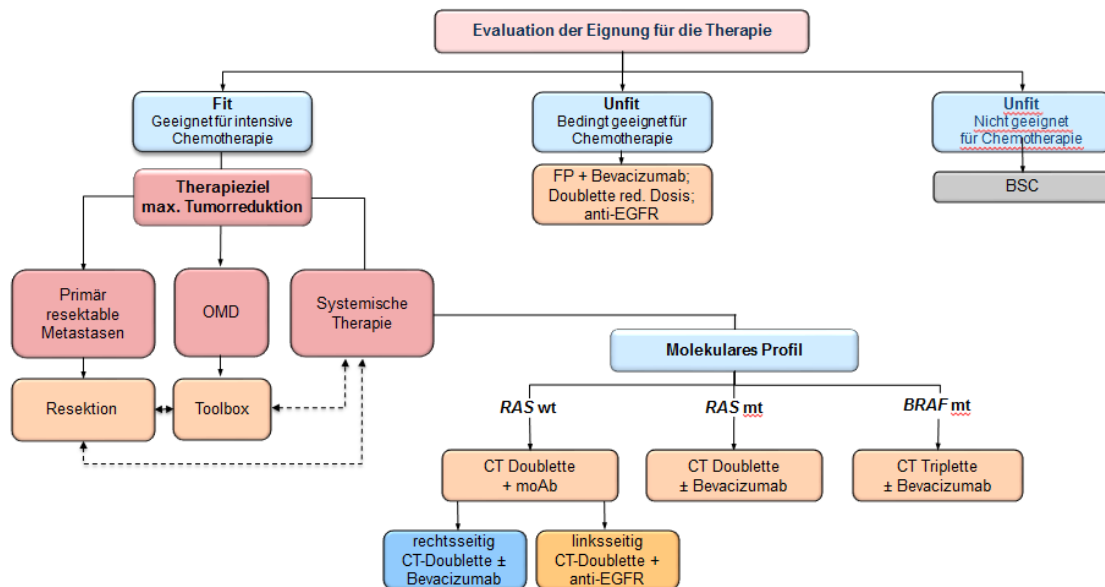
Weitere Quellen sind derzeit (Stand 11/2017):

- S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/073-006.html>)
- S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>).
- S3-Leitlinie Psychoonkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>)

Dem Wunsch der Patienten nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen (tumorspezifische, supportive, psychosoziale, psycho-onkologische Therapieoptionen) und Hilfsangebote (z. B. Krebsberatungsstellen, Selbsthilfegruppen) ist nachzukommen. Auch komplementäre / unkonventionelle Behandlungsmethoden sollten offen mit den Patienten besprochen werden, auch um ungünstige Wechselwirkungen mit anderen Therapeutika zu vermeiden.

Abbildung 4 Therapiealgorithmus in der Behandlung des mKRK

Figur 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie des mKRK



9.1. Behandlungsstrategie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1.	Grundsätzlich sollen die Patienten im Laufe ihrer Erkrankung Zugang zu allen Therapiemodalitäten, vorzugsweise in zertifizierten Zentren, haben.			EK
9.2.	Besteht die Indikation zu einer medikamentösen Tumorthherapie, so soll diese zum Zeitpunkt des Nachweises der Metastasen unabhängig von metastasenbezogenen Symptomen eingeleitet werden. Bei der Indikationsstellung sind mögliche Kontraindikationen zu berücksichtigen. Alter per se stellt keine Kontraindikation dar.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.3.	<p>Um die Wahl der optimalen Erstlinientherapie zu ermöglichen, kann ein Entscheidungsalgorithmus angeboten werden, der die Patienten definierten Behandlungsgruppen zuordnet. Es können drei Entscheidungsebenen voneinander unterschieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinzustand (Tolerabilität einer intensiven Therapie) • Krankheitsausdehnung inklusive Lokalisation (therapeutische Optionen beinhalten Fragen nach Resektabilität oder lokoregionäre Intervention) • Molekularbiologie des Tumors (Definition der optimalen gezielten Therapie) 			EK

9.1.1. Zuordnung entsprechend des Allgemeinzustandes

Die erste Entscheidungsebene stellt den Patienten in den Vordergrund. Sie befasst sich bei gegebener Motivation von Seiten des Patienten mit der *Frage der Therapie-fähigkeit*. Im Vordergrund stehen der Allgemeinzustand bzw. die Eignung für eine möglichst effektive (intensive) Therapie. Diese Bewertung ist vor dem Hintergrund der in Studien untersuchten Populationen mit einem medianen Alter von 60-65 Jahren und überwiegend gutem Performance Status (ECOG 0-1) zu verstehen. Die Wahl der für den einzelnen Patienten optimalen Behandlung erfolgt also zunächst auf der Grundlage der folgenden Zuordnungen:

1. Für intensive Therapie nicht geeignet
2. Für intensive Therapie geeignet

Weitere Details sind in den Kapiteln 9.6 und 0 festgelegt.

9.1.2. Zuordnung hinsichtlich der Krankheitsausdehnung

Die zweite Ebene der Entscheidungsfindung betrifft die Ausdehnung der metastasierten Erkrankung. Hier steht die *Frage nach lokalen, lokoregionären oder primär systemischen Behandlungsansätzen* im Vordergrund. Für die Wahl der optimalen Behandlungsstrategie sind daher folgende Zuordnungen hilfreich:

1. Bestehen einer kurativen Behandlungsoption
 - a. Resektable Erkrankung
 - b. Potenziell resektable Erkrankung
2. Eher palliative Therapieausrichtung
 - a. Oligometastasierung
 - b. Wahrscheinlich nicht/nie resektable, disseminierte Erkrankung

Die Kriterien für die Zuordnung sind unter 9.7.2 aufgeführt.

9.1.3. Zuordnung hinsichtlich der Molekularbiologie des Tumors

Die ausreichende Kenntnis der Molekularbiologie des Tumors ist die Grundlage für eine adäquate Therapieentscheidung hinsichtlich der *Frage nach der optimalen zielgerichteten Behandlung*.

Weitere Details sind in Kapitel 9.8 festgelegt.

9.1.4. **Wahl der späteren Therapielinien**

Die Wahl der optimalen Zweitlinientherapie bzw. späterer Therapielinien richtet sich nach der Molekularpathologie des Tumors, nach der Tumorlokalisation und nach der Wahl, dem Ansprechen und der Toxizität der vorangegangenen Therapie.

9.2. **Initiale molekularbiologische Diagnostik vor Therapieeinleitung**

Das vorrangige Ziel besteht zunächst in der molekularpathologischen Charakterisierung der Erkrankung. Diese dient der prognostischen Einschätzung sowie der Gewinnung prädiktiver Informationen hinsichtlich der Therapieauswahl. Die molekularpathologischen Untersuchungen kolorektaler Karzinome umfassen essentiell eine Analyse des Mutationszustands der RAS-Gene KRAS und NRAS (hotspot-Regionen der Exone 2, 3 und 4), des BRAF-Gens (hotspot region in Exon 15) sowie des Status der Mikrosatelliteninstabilität (MSS, Mikrosatelliten-stabil; MSI-H, hochgradig Mikrosatelliten-instabil).

Bei hohem Behandlungsdruck (rasch progrediente oder symptomatische Erkrankung) kann die Chemotherapie begonnen und um die beste adäquate zielgerichtete Therapie ergänzt werden, sobald das Ergebnis der molekularpathologischen Testung vorliegt.

9.2.1. **(ALL) RAS- und BRAF-Diagnostik vor Beginn der Erstlinientherapie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.4.	Die Bestimmung von (ALL) RAS- und BRAF-Mutationen soll möglichst noch vor Einleitung der Erstlinientherapie erfolgen.	A	1a	[518]
9.5.	Die Bestimmungen des RAS-Mutationsstatus können entweder am Primärtumorgewebe oder an Metastasen erfolgen. Falls die Bestimmung des RAS-Mutationsstatus aus dem Gewebe nicht möglich ist, kann in Betracht gezogen werden, den RAS-Mutationsstatus aus der im Blut zirkulierenden Tumor-DNA zu ermitteln.	0	3a	[519-521]

9.3. Pharmakogenetische Diagnostik vor Beginn der Erstlinientherapie

Mehrere genetische Tests sind verfügbar, die eine Prädiktion der Toxizität der in der Behandlung des mKRK eingesetzten Medikamente ermöglichen. Gleichwohl ist die Evidenz, welche den Nutzen dieser Testung belegt, immer noch limitiert [522]. So stehen prospektive Validierungsstudien derzeit noch aus.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.6.	Die regelhafte Bestimmung von UGT1A1 vor Beginn einer palliativen CTX mit Irinotecan wird nicht empfohlen. Sie kann aber durchgeführt werden, V. a. bei Morbus Meulengracht oder anderen Bilirubin-Konjugationsstörungen.	0	3a	[523]
9.7.	Die Bestimmung des DPD-Mangels ist eine diagnostische Option vor Beginn einer Fluoropyrimidin-Therapie. Die regelhafte Evaluation des DPYD*2A -Polymorphismus kann durchgeführt werden.	0	2b	[524, 525]

9.4. Diagnostik ohne unmittelbare Relevanz für die Erstlinientherapie

Die Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität sowie der HER2 Amplifikation/Überexpression hat in der Erstlinientherapie keine unmittelbare Relevanz. Sie kann aber in späteren Therapielinien Bedeutung für die Behandlungsführung erlangen. Die Messung dieser Parameter kann daher empfohlen werden.

9.4.1. Testung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Beim mKRK ist die MSI-Testung einerseits für die Indikationsstellung einer human-genetischen Beratung hilfreich. Andererseits kann sie in Hinblick auf die Behandlung mit Immun-Checkpointinhibitoren bei der Festlegung einer linienübergreifenden Therapiestrategie sinnvoll sein.

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung hat der MSI-Status noch keine Bedeutung für die Wahl der Erstlinientherapie. Zu vorbehandelten Patienten liegen allerdings Daten vor, die bei Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) auf die hohe Effektivität einer Behandlung mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab hinweisen. Bei 82 % (9/11) der untersuchten Patienten lag jedoch eine hereditäre Komponente (Lynch-Syndrom) vor, so dass die Übertragbarkeit auf Patienten mit sporadisch auftretendem MMR-Defekt noch belegt werden muss [526].

9.4.2. HER2-neu Amplifikation/Überexpression

Der Nachweis einer HER2-neu Amplifikation/Überexpression hat zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen gesicherten Stellenwert in der Wahl der Erstlinientherapie [527]. Allerdings liegen erste Daten vor, welche darauf hinweisen, dass eine HER2-neu Amplifikation mit einer Resistenz gegen anti-EGFR Substanzen verbunden sein kann [528], [529]. Darüber hinaus zeigt die HERACLES Studie, dass Patienten mit RAS-wt mKRK, die gegen eine Standardtherapie (einschließlich Cetuximab oder Panitumumab)

refraktär waren und eine HER2 Amplifikation/Überexpression aufwiesen, von einer Behandlung mit Trastuzumab plus Lapatinib profitierten [530] (siehe 9.8.6).

9.5. Diagnostik während der Therapie des mKRR

Zur Diagnostik während der Therapie konnten angesichts der fehlenden oder kontroversen Datenlage keine klaren Empfehlungen gemacht werden.

9.5.1. Therapiemonitoring unter Therapie

Bei Patienten mit RAS- /BRAF-Wildtyp mKRR kann unter einer Folgetherapie eine erneute molekulargenetische Testung des RAS- und BRAF-Mutationsstatus (Re-Biopsie) erfolgen, wenn zuvor keine anti-EGFR-Therapie erfolgt ist. Falls die Bestimmung des RAS- oder BRAF-Mutationsstatus aus dem Gewebe nicht möglich ist, kann in Betracht gezogen werden, den Mutationsstatus aus der im Blut zirkulierenden Tumor-DNA zu ermitteln [531]. Diese Analysen ermöglichen im Einzelfall den Nachweis einer anti-EGFR Resistenz, die sich auf dem Boden einer Expansion RAS-mutierter Klone entwickelt [532-534]. Sie dienen allein der Verlaufsbeurteilung und sollen keinesfalls die zum Beginn der Erstlinientherapie empfohlenen Testungen des Tumorgewebes ersetzen.

9.5.2. Analysen zur Indikationsstellung gezielter Therapien nach Versagen der Erstlinientherapie

Der Nachweis eines Mikrosatelliten-instabilen Karzinoms (*MSI*) kann die Indikationsstellung für eine Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren unterstützen (siehe 9.4.1 Testung der Mikrosatelliteninstabilität (*MSI*)). Derzeit (Stand 11/2017) liegt hierfür keine Zulassung vor.

Gleichfalls kann bei RAS-Wildtyp im späteren Verlauf der Behandlung und nach Durchlaufen einer anti-EGFR Therapie bei *HER2-neu* Amplifikation/Überexpression erwogen werden, die Indikation für eine Kombinationsbehandlung mit Trastuzumab/Lapatinib zu stellen (siehe 9.4.2 *HER2-neu* Amplifikation/Überexpression). Derzeit (Stand 11/2017) liegt hierfür keine Zulassung vor.

9.6. **Behandlung von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie in Frage kommen**

In der Beurteilung der Eignung für eine Therapie steht explizit nicht das numerische Alter der Patienten im Vordergrund. Entscheidend sind die biologischen Rahmenbedingungen des Patienten und des Tumors.

9.6.1. **Primär resektable Erkrankung bei reduziertem Allgemeinzustand**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.8.	Bei primär resektabler Metastasierung soll die Operationsfähigkeit geprüft werden. Ist diese primär nicht gegeben, so sollte die Operabilität/Resektabilität in regelmäßigen, nachfolgenden Untersuchungen (z. B. alle 8 Wochen) geklärt werden.			EK

9.6.2. **Primär nicht resektable Erkrankung bei reduziertem Allgemeinzustand**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.9.	Bei reduziertem Allgemeinzustand, der eine intensive Chemotherapie nicht erlaubt, steht eine primär palliative, symptomatische Behandlung im Vordergrund. Es kann eine initiale Behandlung mit einem Fluoropyrimidin + Bevacizumab oder eine dosisreduzierten Chemotherapie-doulette (+/- Bevacizumab) durchgeführt werden. Bei Vorliegen von RAS-WT Tumoren im linksseitigen Kolon (ab linke Flexur) oder im Rektum kann darüber hinaus eine anti-EGFR-Monotherapie erfolgen.			EK

9.6.3. **Schlechter Allgemeinzustand aufgrund der Tumorerkrankung**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.10.	Wenn der schlechte Allgemeinzustand vorrangig durch die Tumorerkrankung bedingt ist, kann auch bei schlechtem Performance Status (ECOG >1) nach Abschätzung aller Risiken eine intensivierete Tumorthherapie primär zum Einsatz kommen.			EK

9.7. Behandlung von Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.11.	Grundsätzlich sollen Patienten Zugang zu der effektivsten und noch tolerablen Therapie haben. Wenn eine kurative Zielsetzung besteht und keine Einschränkungen hinsichtlich der (potentiellen) Therapieauswahl vorliegen, sollten zur Festlegung des optimalen multimodalen Vorgehens prinzipiell folgende Parameter in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden: a) chirurgische Kriterien (Operabilität, Resektabilität inklusive lokal ablativer Verfahren) b) prognostische Kriterien			EK

9.7.1. Technisch primär resektable Erkrankung

9.7.1.1. Primär resektable Erkrankung bei onkologisch günstiger Prognose

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.12.	Bei resektablen Tumormanifestationen und prognostisch günstigen Kriterien soll die primäre Metastasenresektion durchgeführt werden.			EK

9.7.1.2. Beurteilung der Resektabilität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.13.	Die Beurteilung soll durch ein Tumorboard unter Beteiligung eines in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen erfolgen.			EK

9.7.1.3. Primär resektable Erkrankung bei prognostisch ungünstigen Kriterien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.14.	Bei primär resektabler Erkrankung und prognostisch ungünstigen Kriterien (z. B. kurzes krankheitsfreies Intervall oder synchrone Metastasierung) kann primär eine systemische Therapie erfolgen.			EK

9.7.1.4. Optimaler Zeitpunkt der Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.15.	Kann durch die systemische Therapie eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, so soll die Resektion möglichst zeitnah (d. h. nach 2-3 Monaten) angestrebt werden.			EK

9.7.1.5. Vorgehen bei sehr kleinen Metastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.16.	Kleine Metastasen (≤ 1 cm) können primär entfernt werden, da diese unter einer initialen Chemotherapie möglicherweise verschwinden würden und dann durch den Chirurgen intraoperativ nicht mehr aufgefunden werden.			EK

9.7.1.6. Neoadjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.17.	Die neoadjuvante Therapie von primär resektablen Lebermetastasen sollte nicht durchgeführt werden.	B	2b	[535]

9.7.1.7. Leberresektion nach Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.18.	Ob bei einer Leberresektion nach Chemotherapie auch die Segmente mit nicht mehr nachweisbaren Metastasen reseziert werden müssen, kann derzeit mangels ausreichender Evidenz nicht konkret beantwortet werden.	0	4	[536-544]

9.7.1.8. Adjuvante / additive Therapie nach Resektion von Lebermetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.19.	Eine adjuvante/additive Chemotherapie nach Resektion von Metastasen sollte nicht erfolgen.	B	2a	[545-547]

9.7.2. Oligometastasierung

Unter Oligometastasierung wird eine limitierte Ausbreitung sowie eine potentiell resektable oder lokal interventionell angehbare Metastasierung verstanden, in der Regel unter Beschränkung der Ausbreitung auf z. B. 1-5 Metastasen und wenige Organsysteme (1-3 Organe). Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose werden Metastasen in Lymphknoten, Gehirn oder Knochen in diese Zuordnung nicht miteinbezogen.

Hinsichtlich der Definition und Behandlung der oligometastasierten Erkrankung konnte in Ermangelung belastbarer Daten keine Einigung erreicht werden (Details siehe Langversion).

9.7.3. Primär nicht resektable Metastasierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.20.	Bei primärer Irresektabilität soll zunächst eine systemische Tumorthherapie erfolgen. Entsprechend der Tumor- und Patientencharakteristika soll die wirksamste Therapie an den Anfang der Behandlung gestellt werden.	A	EK	

9.8. Wahl der systemischen Therapie in Abhängigkeit von der molekularpathologischen Subgruppe und der Tumorlokalisierung

Das Grundprinzip in der optimalen Behandlung des mKRK besteht darin, in Abhängigkeit von patientenabhängigen Faktoren (wie Motivation und Toxizitätsprofil) und den tumorerekrankungsunabhängigen Faktoren (wie dem Allgemeinzustand des Patienten, Komorbidität, etc.), die effektivste Primärtherapie auszuwählen. Entsprechend der aktuell verfügbaren Erkenntnisse ist dies auf dem Boden der Lokalisation und der Molekularpathologie des Primärtumors möglich.

9.8.1. RAS Wildtyp

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.21.	Patienten, die in einer erweiterten RAS-Analytik (KRAS und NRAS, Exone 2-4) einen RAS-Wildtyp (RAS-wt) zeigen und eine linksseitige Lokalisation des Primärtumors (Kolonkarzinom) aufweisen, sollen in der Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung präferentiell mit einer Chemotherapie-Doublette plus anti-EGFR-Therapie behandelt werden.	A	1a	[548]

9.8.2. Relevanz der Tumorlokalisierung in der Behandlung von RAS Wildtyp Tumoren

Retrospektive Untersuchungen klinischer Studien weisen darauf hin, dass die Lokalisation des Primärtumors nicht nur eine prognostische Relevanz hat, sondern auch eine wichtige Determinante der therapeutischen Effektivität ist und daher in Therapieentscheidungen miteinbezogen werden sollte. Als Trennlinie wird in der Mehrzahl der Untersuchungen die splenische Flexur betrachtet-

Die derzeit verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass linksseitige Tumoren in hohem Maße von einer Behandlung mit anti-EGFR Substanzen profitieren.

Hingegen sind rechtsseitige Tumoren durch eine ungünstigere Prognose mit schlechterem Ansprechen auf Standardtherapien und Anti-EGFR-Antikörper charakterisiert. Im Unterschied zu EGFR-Antikörpern liegen bisher keine Hinweise für eine lokalisationsabhängige Wirksamkeit von Bevacizumab vor.

Weitere Details siehe Langversion der Leitlinie.

9.8.3. RAS Mutation: Triplette / Doublette

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.22.	Bei Vorliegen einer RAS Mutation sollte primär eine Chemotherapie-Doublette zum Einsatz kommen. Ob eine Triplette besser als eine Doublette ist, oder ob Bevacizumab zum Einsatz kommen sollte, ist nicht belegt.	B	3a	[549]

9.8.4. BRAF Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.23.	Liegt eine BRAF-Mutation vor, sollte primär eine möglichst effektive Chemotherapie z. B. mit einer Triplette oder der Einschluss in eine klinische Studie erfolgen.	B	4	[550, 551]

9.8.5. MSI

Immun-Checkpoint Inhibitoren haben in ersten klinischen Untersuchungen bei vorbehandelten mKRK Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) Aktivität gezeigt. Angesichts der derzeit noch limitierten Datenlage wird bei Nachweis einer MSI zunächst eine Erstlinienbehandlung entsprechend dem RAS-Mutationsstatus empfohlen. In späteren Therapielinien sollte die Möglichkeit einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren evaluiert werden.

9.8.6. HER-2 Amplifikation

Liegt bei metastasiertem KRK eine HER-2-Amplifikation vor, so wird derzeit zunächst eine Behandlung gemäß des RAS- und BRAF-Mutationsstatus empfohlen. Bei behandlungsrefraktären Tumoren kann dann eine molekularbiologisch auf den HER-2-Status gezielte Behandlung erwogen werden. In einer multizentrischen „Proof of Concept“-Studie (HERACLES) wurde bei therapierefraktärer Erkrankung (KRAS Wildtyp) die Effektivität einer Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab und Lapatinib ist zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms nicht zugelassen.

9.9. Durchführung der Erstlinienchemotherapie

9.9.1. Erstlinienchemotherapie bei gutem Allgemeinzustand

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.24.	In der Erstlinienchemotherapie sollen bei gutem Allgemeinzustand und hoher Motivation in erster Linie Fluoropyrimidin-basierte Kombinationsregime mit infusionaler Verabreichung von 5-Fluorouracil, wie FOLFIRI, FOLFOX oder FOLFOXIRI oder mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin (vorwiegend mit Oxaliplatin, CAPOX) eingesetzt werden.	A	1a	[552, 553]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.25.	Die Kombination mit einer zielrichteten wirksamen Substanz (anti-EGFR oder anti-VEGF) sollte sich in erster Linie nach den vorrangigen Therapiezielen, den molekularbiologischen Charakteristika des Tumors und der Tumorlokalisation richten (siehe 9.8.2). Im Vordergrund der Therapieentscheidungen steht die Frage nach der Behandlung, mit der bei akzeptabler Verträglichkeit das längste Gesamtüberleben erreicht werden kann.			EK

9.9.2. Erstlinienchemotherapie bei herabgesetztem Allgemeinzustand ab ECOG 2

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.26.	Bei herabgesetztem Allgemeinzustand können in Hinblick auf die Chemotherapie Fluoropyrimidin-Monotherapien (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabin) gewöhnlich in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden.			EK

9.9.3. Einsatz von FOLFOXIRI in der Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.27.	FOLFOXIRI gehört zu den effektivsten Chemotherapie-Regimen, sollte aber aufgrund seiner erhöhten Nebenwirkungsrate nur bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status 0-1) zum Einsatz kommen.	B	1a	[549, 554-558]

9.9.4. Kombination von Chemotherapie mit anti-EGFR Substanzen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.28.	Die Zugabe von anti-EGFR AK (Cetuximab oder Panitumumab) zu einer Chemotherapie führt zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf ORR, PFS und OS. Anti-EGFR-AK sollen erst bei Nachweis eines all-RAS-Wildtyps im Tumor gegeben werden.	A	1a	[1041][1045][1040][1129][1056][1130][1131] Siehe Evidenzbericht

Zum Einsatz von anti-EGFR Substanzen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors siehe 9.8.2.

9.9.5. Kombination mit anti-VEGF Substanzen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.29.	Die Zugabe von Bevacizumab zu einer infusionalen Kombinationschemotherapie führt in der meta-analytischen Aufarbeitung der Studiendaten zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf PFS, aber nicht auf ORR und OS. Dagegen führt die Zugabe von Bevacizumab zu einer Monochemotherapie mit einem Fluoropyrimidin zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf ORR, PFS und OS.	ST	1a	[552, 553, 559-565] Siehe Evidenzbericht

9.9.6. Kombination von anti-EGFR- und anti-VEGF Substanzen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.30.	Die Kombinationstherapie mit einem anti-EGFR-AK plus VEGF-Signalweg-Inhibitor soll nicht eingesetzt werden.	A	1b	[566-568]

9.9.7. Dauer der Induktionstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.31.	Eine Oxaliplatin-basierte Induktionstherapie (FOLFOX, CAPOX, FOLFOXIRI) sollte nach Möglichkeit über einen Zeitraum von 4-6 Monaten durchgeführt werden, bevor auf eine Oxaliplatin-freie Behandlung deeskaliert wird. Limitierend für den Einsatz von Oxaliplatin sind nicht nur allergische Reaktionen, sondern auch die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, deren Inzidenz und Schwere mit der kumulativen Dosis von Oxaliplatin zunimmt.			EK

9.9.8. Erhaltungstherapie und Therapiepause

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.32.	Nach einer Induktionschemotherapie kann die Behandlung pausiert oder in eine Erhaltungstherapie deeskaliert werden.	0	1a	[569-574]

Wählt man nach einer Induktionschemotherapie eine Therapiepause, so sollte diese als „kontrollierte Pause“ durchgeführt werden und nach entsprechender Staging-Diagnostik zu einem geplanten Wiedervorstellungstermin führen.

9.10. Zweitlinientherapie

9.10.1. Durchführung der Zweitlinien-Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.33.	Die Effektivität der Zweitlinientherapie ist gewöhnlich deutlich geringer als die der Erstlinientherapie. Die Wahl einer Zweitlinientherapie sollte sich im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen in erster Linie nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vortherapie richten.	B	1b	[575-577]

9.11. Therapiesequenz

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.34.	Bei Patienten mit RAS Wildtyp Tumoren ist die Lokalisation des Primärtumors eine wichtige Determinante in der Beurteilung der optimalen Therapiesequenz (siehe 9.8.2.). Bei Patienten mit linksseitigem mKRK und RAS Wildtyp sollte in der Erstlinientherapie ein anti-EGFR-AK in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen. In dieser Konstellation kommt eine anti-VEGF Therapie erst ab der Zweitlinie in Betracht.	B	2b	[1130][1131]
9.35.	Bei Patienten mit rechtsseitigem mKRK und RAS Wildtyp sollten in der Erstlinientherapie keine anti-EGFR-AK in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen.	B	2b	[1130][1131]

Zur Fortführung der anti-VEGF-Therapie sowie der Fortführung der anti-EGFR-Therapie in der Zweitlinienbehandlung und dem sequenziellen Einsatz von anti-EGFR und anti-VEGF-Therapie wird auf die Langversion verwiesen

9.12. Chemotherapie in späteren Therapielinien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.36.	Trifluridin/Tipiracil sollte bei Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien/ Antikörper durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind, eingesetzt werden.	B	1b	[578, 579]
9.37.	Regorafenib kann bei mit allen verfügbaren Chemotherapien/Antikörpern vorbehandelten Patienten eingesetzt werden.	0	1b	[580, 581]

9.12.1. Re-Induktion / Re-„challenge“

Die Reinduktion von antineoplastischen Substanzen, deren Effektivität in frühen Therapielinien nachgewiesen wurde, ist zwar eine in der Onkologie bewährte

Therapiestrategie, Nachweise für die klinische Effektivität dieses Vorgehens sind jedoch limitiert.

9.12.2. Weitere Medikamente

Weitere Medikamente, die nach Durchlaufen der Standardtherapien im Rahmen der Zulassung in Betracht kommen, sind derzeit nicht verfügbar. Mitomycin sollte aufgrund seiner vergleichsweise geringen Wirksamkeit in diesem Setting nicht eingesetzt werden.

9.13. Lokal ablative Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.38.	Lokal ablative Verfahren können eingesetzt werden, wenn nicht resektable Metastasen vorliegen oder der Allgemeinzustand des Patienten eine Resektion nicht zulässt, insbesondere nach vorangegangener Lebermetastasenresektion.	0	3b	[582-585]

9.14. Lokoregionär wirksame Verfahren

Zu den lokoregionären Verfahren gehören die selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) oder die intraarterielle Chemotherapie der Leber (HAI, TACE).

9.14.1. Selektive interne Radioembolisation (SIRT)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.39.	Eine SIRT kann zur Behandlung von disseminierten Lebermetastasen bei KRK bei solchen Patienten eingesetzt werden, für die keine andere gleichwertige Therapieoption in Frage kommt.	0	2b	[586]

Stellungnahmen zur Hepatisch Intraarterielle Chemotherapie (HAI) und zum Einsatz von Irinotecan-beladenen Microbeads können der Langversion entnommen werden

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.40.	Bei Patienten mit einer isolierten und limitierten Peritonealkarzinose kann eine zytoreduktive Chirurgie gefolgt von einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) durchgeführt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> • PCI (peritoneal cancer index) < 20 • keine extraabdominellen Metastasen • Möglichkeit der makroskopisch kompletten Entfernung oder Destruktion jeglicher Tumormanifestation • Therapie in einem spezialisierten Zentrum Die Durchführung der HIPEC soll im Rahmen von Studien erfolgen.	0	4	[390, 391, 587-589]

9.15. Therapiebegleitendes interprofessionelles Management von Symptomen, Nebenwirkungen und Toxizitäten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.41.	<p>Unter Chemotherapie bei Metastasierung und in der palliativen Situation soll bei allen Patienten ein regelmäßiges Assessment krankheits- und therapieinduzierter Nebenwirkungen sowie eine gezielte Symptombehandlung durchgeführt werden. Primäres Ziel ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei geringer Toxizität und guter Lebensqualität.</p> <p>Eine Anleitung der Patienten zu einem effektiven Selbst-Management der Symptome soll regelmäßig durchgeführt werden.</p>			EK

10. Nachsorge

Nach Diagnose und Therapie eines kolorektalen Karzinoms ist unabhängig vom Tumorstadium eine adäquate ärztliche Betreuung sinnvoll. Nach kurativer Therapie besteht für 5 Jahre ein erhöhtes Risiko für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv (3-24%), Fernmetastasen (25%) oder einen metachronen Zweitumor (1,5-10%)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1.	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. Eine rein koloskopische Nachsorge soll entsprechend Empfehlung 10.12 erfolgen.			EK
10.2.	Nach R0-Resektion von kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums II und III sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (siehe Empfehlung 10.1) indiziert.	A	1a	[590-601]
10.3.	Diese sollten jedoch nur durchgeführt werden, wenn bei einem Rezidiv therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind.			EK

Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.4.	Eine symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge.			EK
10.5.	Die Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) wird alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre empfohlen. Ein erhöhter CEA-Wert erfordert eine weitere Diagnostik, berechtigt aber nicht zum Beginn einer systemischen Chemotherapie bei Verdacht auf ein metastasiertes Tumorstadium.	B	4	[599, 602, 603]
10.6.	Die routinemäßige Bestimmung von Laborwerten im Rahmen der Nachsorge ist nicht zweckmäßig.	B	3b	[604, 605]
10.7.	Die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ist für die Nachsorge nicht geeignet.	A	3b	[606, 607]
10.8.	Die Sonografie ist zur Erkennung von Lebermetastasen technisch geeignet. Ihr Routineeinsatz ist aufgrund der Datenlage nicht gesichert. Die Expertenkommission bewertet die Sonografie als einfachstes und kostengünstigstes Verfahren und schlägt daher ihre Nutzung zur Diagnostik auf Lebermetastasen vor.	A	5	[593, 596, 608]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.9.	Die Endosonografie (EUS) ist zur Erkennung von Lokalrezidiven beim Rektumkarzinom insbesondere in Kombination mit der EUS-gesteuerten Biopsie geeignet. Zum routinemäßigen primären Einsatz in der Nachsorge kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden.	B	3b	[609]
10.10.	Ein Röntgen-Thorax kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II und III bis zum fünften Jahr jährlich durchgeführt werden.	0	3b	[610]
10.11.	Die Computertomografie ist zur Erkennung von Lebermetastasen, von Lokalrezidiven im kleinen Becken sowie von Lungenmetastasen technisch geeignet. Die Datenlage spricht gegen einen routinemäßigen Einsatz der Computertomografie in der Nachsorge.	B	1b	[599, 600, 611-614]
10.12.	Die Koloskopie ist geeignet, Lokalrezidive oder Zweittumoren zu erkennen. Alle Patienten sollten prä- oder innerhalb von 6 Monaten postoperativ eine komplette Koloskopie erhalten. Eine Koloskopie sollte nach 1 Jahr und anschließend bei unauffälligem Befund alle 5 Jahre erfolgen, um metachrone Karzinome oder Polypen zu erkennen. Ist die komplette Koloskopie postoperativ im Zeitraum von 6 Monaten erfolgt, sollte die nächste Koloskopie nach 5 Jahren durchgeführt werden. Findet sich bei der Koloskopie nach 6 Monaten oder 12 Monaten eine Neoplasie, sollte entsprechend den Empfehlungen 6.15. bis 6.21. verfahren werden.	B	2b	[595, 615-618]
10.13.	Die Sigmoidoskopie ist geeignet, Lokalrezidive und Zweittumoren im eingesehenen Bereich zu erkennen. Zusätzliche Sigmoidoskopien sind nur beim Rektumkarzinom vom UICC-Stadium II und III bei Patienten durchzuführen, die keine neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie erhielten.	B	4	
10.14.	Die starre Rektoskopie ist geeignet, beim Rektumkarzinom Lokalrezidive und Anastomosenveränderungen zu erkennen. Sie kann als alternatives Verfahren zur Sigmoidoskopie angewandt werden.	B	4	
10.15.	Kolonkontrasteinlauf, virtuelle Kolonographie und PET, PET-CT und PET-MRT haben in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert.	B	4	[140, 619, 620]

Zeitlicher Ablauf der Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.16.	Der Beginn der Nachsorge errechnet sich ab dem Zeitpunkt der Operation.	St	EK	

Altersbegrenzung der Nachsorge

In kontrollierten Studien zur Nachsorge wurden Patienten bis 87 Jahre 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.17.	Nach lokaler Abtragung eines pT1-Low-Risk Karzinoms sollten lokale endoskopische Befundkontrollen nach 6, 24 und 60 Monaten erfolgen (siehe auch Kapitel 6.4).	B	4	
10.18.	Nach palliativer Tumoresektion (R2-Resektion) sind programmierte Nachsorge-untersuchungen nicht erforderlich.			EK
10.19.	Patienten im Stadium IV nach kurativer Metastasentherapie sollten einer programmierten Nachsorge unterworfen werden.			EK
10.20.	Bei Patienten mit einem Karzinom bei HNPCC sind nach Hemikolektomie koloskopische Untersuchungen und nach subtotaler Kolektomie rektoskopische Untersuchungen in jährlichen Intervallen angezeigt (siehe auch Empfehlung 5.23).	A	2a	
10.21.	Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom bei familiärer Adenomatosis coli (FAP) sollten nach Anlage eines Ileum-Pouches jährlich eine Pouchoskopie durchgeführt werden (siehe auch Empfehlung 5.35).	A	2a	
10.22.	Nach Ileorektostomie ist die Rektoskopie in halbjährlichen Abständen erforderlich (siehe auch Empfehlung 5.35).	A	2a	

Rehabilitation nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.23.	Nach Abschluss der Primärtherapie sollte eine AHB allen rehabilitationsfähigen Patienten angeboten werden. Wenn die AHB unmittelbar postoperativ erfolgt, muss sichergestellt werden, dass eine indizierte adjuvante Chemotherapie zeitgerecht eingeleitet wird. Alternativ kann die AHB nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie erfolgen.	B	EK	

Tertiärprävention: Versorgungskontinuität und Fortführung der gesundheitsförderlichen Aktivitäten nach Akuttherapie und Rehabilitation

Auch nach den Phasen der Akuttherapie und einer adjuvanten Chemotherapie sollten alle an der Behandlung und Nachversorgung beteiligten Berufsgruppen, wie z.B. niedergelassenen Ärzte, Pflegekräfte oder Physiotherapeuten die Patienten weiter beraten und begleiten (für Details siehe Langversion).

Tertiärprävention: Physikalische Aktivität, Ernährung sowie komplementäre und alternative Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.24.	Kohortenstudien weisen auf einem Zusammenhang von körperlicher Aktivität und erniedrigter Rezidivrate und verbessertem Überleben hin. Patienten sollten zu körperlicher Aktivität angehalten werden.	B	2b	[621-623]

Bezüglich ernährungsmedizinischer, komplementärer und alternativer Ansätze in der Tertiärprävention wird auf die Langversion verwiesen.

Tabelle 6: Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom UICC II oder III

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körp.Untersuch., CEA		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X*		X**							X*
Abdomensonografie***		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ****		X		X		X		X			
Spiralcomputertomografie x	X										
Röntgen Thorax *****				X				X	X	X	X
* ** *** **** ***** x	<p>wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren 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. nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie nur beim Rektumkarzinom kann jährlich eine Röntgen Thoraxuntersuchung durchgeführt werden. nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.</p>										

11. Anhang

11.1. UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms

Die UICC-Stadieneinteilung wurde von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) eingeführt. Sie basiert auf statistischen Untersuchungen und gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung. Sie ist Grundlage bei Prognose- und Therapieplanerstellung.

Tabelle 7: UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms

UICC 2010	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/ T2	N0	M0
Stadium II	T3/ T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/ N2	M0
IIIA	T1/ T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/ T4	N1	M0
	T2/ T3	N2a	M0
	T1/ T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/ T4a	N2b	M0
	T4b	N1/ N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

11.2. Amsterdam Kriterien

Amsterdam Kriterien (AC)

AC1 = nur KRK, AC2 = auch extrakolische Manifestationen [624, 625]

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

11.3. Revidierte Bethesda-Kriterien

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

Revidierte Bethesda-Kriterien [626]

Patient mit KRK vor dem 50. Lj.

Patient mit syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v.a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome, Dünndarm)) unabhängig vom Alter bei Diagnose.

Patient mit KRK vor dem 60. Lj. mit typischer Histologie eines MSI-H- Tumors (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom).

Patient mit KRK, der einen Verwandten 1. Grades mit einem KRK oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.

Patient mit KRK (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein KRK oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

11.4. Grundlagen der Methodik

Das methodische Vorgehen richtete sich nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf-leitlinien.de>) und ist im [Leitlinienreport](#) zu dieser Leitlinie dargelegt.

11.4.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 (verfügbar unter www.cebm.net) verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 8: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts” “	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ” ” ” “
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research;	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	Ecological studies				
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
<p>** Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.</p> <p>*** By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.</p> <p>**** Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 – 5 years chronic)</p>					

11.4.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht – entsprechend dem AWMF-Regelwerk – eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [627]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind in der Langversion der Leitlinie den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Kapitel 11.4.1) der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 9), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

11.4.3. Statements

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

11.4.4. **Expertenkonsens**

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsens wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 9.

11.4.5. **Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte**

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

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten ab. Die offengelegten Sachverhalte, die auf Interessenkonflikte hinweisen können Leitlinienreport zur Leitlinie eingesehen werden (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>).

Die Relevanz von Interessenkonflikten für die Leitlinie wurde bei mehreren Veranstaltungen (Kick-Off-Treffen und Konsensustreffen) und per E-Mail wiederholt diskutiert. Bei der Aktualisierung 2010-2013 (Version 1) erfolgte die Sichtung und Bewertung der offengelegten Sachverhalte durch die Koordinatoren. Für den Aktualisierungsprozess 2015-2017 (Version 2) sichtete Prof. Kolligs als Interessenskonfliktbeauftragter der Leitliniengruppe die offengelegten Sachverhalte.

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

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

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

11.5. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus zum Ablauf der genetischen Diagnostik bei Patienten mit V.a. ein hereditäres Tumordispositions-Syndrom am Beispiel des HNPCC-/Lynch-Syndroms. Zum Nachweis der MSI bei V.a. HNPCC-/Lynch-Syndroms wird auf Abbildung 2 verwiesen.	36
Abbildung 2: Algorithmus zum Ablauf der molekularpathologischen Abklärung eines Mismatch-Reparaturdefektes bei klinischem V.a. HNPCC-/Lynch-Syndrom. Zur sich ggf. anschließenden genetischen Diagnostik wird auf Abbildung 1 verwiesen.	37
Abbildung 3: Staging beim kolorektalen Karzinom	45
Abbildung 4 Therapiealgorithmus in der Behandlung des mKRK	68

12. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	12
Tabelle 2: Empfohlenes Krebsfrüherkennungsprogramm bei HNPCC.....	37
Tabelle 3: Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis nach der Spigelman-Klassifikation (modifiziert nach [242])	38
Tabelle 4: Übersicht leitlinienbasierte prozedurenspezifischen Qualitätsparameter der Koloskopie.....	39
Tabelle 5: Nachsorgeintervalle nach Polypektomie	43
Tabelle 6: Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom UICC II oder III.....	87
Tabelle 7: UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms	88
Tabelle 8: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)	90
Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung	92

13. Literaturverzeichnis

1. Kirkegaard, H., et al., *Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study*. BMJ, 2010. **341**: p. c5504.
2. Halle, M. and M.H. Schoenberg, *Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(44): p. 722-7.
3. Wolin, K.Y., et al., *Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2009. **100**(4): p. 611-6.
4. Wolin, K.Y., Y. Yan, and G.A. Colditz, *Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2011. **104**(5): p. 882-5.
5. Wolin, K.Y., et al., *Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women*. Int J Cancer, 2007. **121**(12): p. 2776-81.
6. Friedenreich, C., et al., *Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(12): p. 2398-407.
7. Lubin, F., et al., *Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997. **6**(2): p. 79-85.
8. Giacosa, A., et al., *Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk*. Eur J Cancer Prev, 1999. **8 Suppl 1**: p. S53-60.
9. Friedenreich, C.M. and M.R. Orenstein, *Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms*. J Nutr, 2002. **132**(11 Suppl): p. 3456S-3464S.
10. Terry, M.B., et al., *Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(7): p. 622-9.
11. Lee, I.M., *Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(11): p. 1823-7.
12. Wei, E.K., et al., *Comparison of risk factors for colon and rectal cancer*. Int J Cancer, 2004. **108**(3): p. 433-42.
13. Martinez, M.E., et al., *Physical activity, body mass index, and prostaglandin E2 levels in rectal mucosa*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(11): p. 950-3.
14. Giovannucci, E., *Modifiable risk factors for colon cancer*. Gastroenterol Clin North Am, 2002. **31**(4): p. 925-43.
15. Giovannucci, E., *Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence*. J Womens Health (Larchmt), 2003. **12**(2): p. 173-82.
16. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-78.
17. Pischon, T., et al., *Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(13): p. 920-31.
18. Ning, Y., L. Wang, and E.L. Giovannucci, *A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies*. Obes Rev, 2010. **11**(1): p. 19-30.
19. Terry, M.B. and A.I. Neugut, *Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox*. Am J Epidemiol, 1998. **147**(10): p. 903-10.
20. Almendingen, K., et al., *Smoking and colorectal adenomas: a case-control study*. Eur J Cancer Prev, 2000. **9**(3): p. 193-203.
21. Chao, A., et al., *Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(23): p. 1888-96.
22. Giovannucci, E., *An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(7): p. 725-31.
23. Reid, M.E., et al., *Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. **12**(10): p. 1006-11.
24. Botteri, E., et al., *Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis*. Gastroenterology, 2008. **134**(2): p. 388-95.
25. Botteri, E., et al., *Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis*. JAMA, 2008. **300**(23): p. 2765-78.
26. Miller, P.E., et al., *Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence*. Nutr Cancer, 2010. **62**(4): p. 413-24.
27. Cottet, V., et al., *Dietary patterns and the risk of colorectal adenoma recurrence in a European intervention trial*. Eur J Cancer Prev, 2005. **14**(1): p. 21-9.
28. Mai, V., et al., *Diet quality and subsequent cancer incidence and mortality in a prospective cohort of women*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(1): p. 54-60.
29. Sansbury, L.B., et al., *The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence*. Am J Epidemiol, 2009. **170**(5): p. 576-84.

30. Wakai, K., et al., *Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study*. J Epidemiol, 2006. **16**(3): p. 125-35.
31. Beresford, S.A., et al., *Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial*. JAMA, 2006. **295**(6): p. 643-54.
32. Lanza, E., et al., *The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(9): p. 1745-52.
33. Dahm, C.C., et al., *Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(9): p. 614-26.
34. Ishikawa, H., et al., *Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors*. Int J Cancer, 2005. **116**(5): p. 762-7.
35. Jacobs, E.T., et al., *Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(2): p. 343-9.
36. Park, Y., et al., *Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies*. JAMA, 2005. **294**(22): p. 2849-57.
37. Robertson, D.J., et al., *Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(12): p. 2789-95.
38. Austin, G.L., et al., *Moderate alcohol consumption protects against colorectal adenomas in smokers*. Dig Dis Sci, 2008. **53**(1): p. 116-22.
39. Cho, E., et al., *Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies*. Ann Intern Med, 2004. **140**(8): p. 603-13.
40. Mizoue, T., et al., *Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(12): p. 1397-406.
41. Moskal, A., et al., *Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies*. Int J Cancer, 2007. **120**(3): p. 664-71.
42. Chao, A., et al., *Meat consumption and risk of colorectal cancer*. JAMA, 2005. **293**(2): p. 172-82.
43. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies*. Int J Cancer, 2006. **119**(11): p. 2657-64.
44. Mathew, A., et al., *Meat intake and the recurrence of colorectal adenomas*. Eur J Cancer Prev, 2004. **13**(3): p. 159-64.
45. Norat, T., et al., *Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(12): p. 906-16.
46. Sinha, R., et al., *Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma*. Cancer Res, 2005. **65**(17): p. 8034-41.
47. Geelen, A., et al., *Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(10): p. 1116-25.
48. Sugawara, Y., et al., *Fish consumption and the risk of colorectal cancer: the Ohsaki Cohort Study*. Br J Cancer, 2009. **101**(5): p. 849-54.
49. Pot, G.K., et al., *Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: a multicenter randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr, 2009. **90**(2): p. 354-61.
50. Larsson, S.C., et al., *Dietary acrylamide intake and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of men*. Eur J Cancer, 2009. **45**(4): p. 513-6.
51. Hogervorst, J.G., et al., *Dietary acrylamide intake is not associated with gastrointestinal cancer risk*. J Nutr, 2008. **138**(11): p. 2229-36.
52. Mucci, L.A. and K.M. Wilson, *Acrylamide intake through diet and human cancer risk*. J Agric Food Chem, 2008. **56**(15): p. 6013-9.
53. Mucci, L.A., H.O. Adami, and A. Wolk, *Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women*. Int J Cancer, 2006. **118**(1): p. 169-73.
54. Bjelakovic, G., et al., *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2007. **297**(8): p. 842-57.
55. Weingarten, M.A., A. Zalmanovici, and J. Yaphe, *Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD003548.
56. Wactawski-Wende, J., et al., *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer*. N Engl J Med, 2006. **354**(7): p. 684-96.
57. Sanjoaquin, M.A., et al., *Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach*. Int J Cancer, 2005. **113**(5): p. 825-8.
58. Wu, K., et al., *A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma*. Am J Clin Nutr, 2009. **90**(6): p. 1623-31.
59. Jaszewski, R., et al., *Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(28): p. 4492-8.

60. Cole, B.F., et al., *Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial*. JAMA, 2007. **297**(21): p. 2351-9.
61. Logan, R.F., et al., *Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas*. Gastroenterology, 2008. **134**(1): p. 29-38.
62. Grau, M.V., et al., *Prolonged effect of calcium supplementation on risk of colorectal adenomas in a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(2): p. 129-36.
63. Wallace, K., et al., *Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(12): p. 921-5.
64. Hartman, T.J., et al., *The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas*. J Nutr, 2005. **135**(2): p. 252-9.
65. Lin, J., et al., *Total magnesium intake and colorectal cancer incidence in women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(10): p. 2006-9.
66. Jacobs, E.T., et al., *Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(22): p. 1669-75.
67. Peters, U., et al., *High serum selenium and reduced risk of advanced colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection program*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(2): p. 315-20.
68. Vinogradova, Y., et al., *Risk of colorectal cancer in patients prescribed statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 inhibitors: nested case-control study*. Gastroenterology, 2007. **133**(2): p. 393-402.
69. Bertagnolli, M.M., et al., *Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 873-84.
70. Arber, N., et al., *Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 885-95.
71. Baron, J.A., et al., *A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas*. Gastroenterology, 2006. **131**(6): p. 1674-82.
72. Bardou, M., A. Barkun, and M. Martel, *Effect of statin therapy on colorectal cancer*. Gut, 2010. **59**(11): p. 1572-85.
73. *Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med, 2007. **146**(5): p. 361-4.
74. Flossmann, E. and P.M. Rothwell, *Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies*. Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1603-13.
75. Rothwell, P.M., et al., *Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials*. Lancet, 2011. **377**(9759): p. 31-41.
76. Chan, A.T., et al., *Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer*. JAMA, 2005. **294**(8): p. 914-23.
77. *Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2005. **142**(10): p. 855-60.
78. Farquhar, C., et al., *Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD004143.
79. Pox, C.P., et al., *Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Program for Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2012: p. 1460-7.e2.
80. Huppe, D., et al., *[Effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study]*. Z Gastroenterol, 2008. **46**(2): p. 193-200.
81. Kahi, C.J., et al., *Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(7): p. 770-5; quiz 711.
82. Imperiale, T.F., et al., *Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings*. N Engl J Med, 2000. **343**(3): p. 169-74.
83. Lieberman, D.A., et al., *Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380*. N Engl J Med, 2000. **343**(3): p. 162-8.
84. Atkin, W., et al., *Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9314): p. 1291-300.
85. Muller, A.D. and A. Sonnenberg, *Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans*. Arch Intern Med, 1995. **155**(16): p. 1741-8.
86. Newcomb, P.A., et al., *Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality*. J Natl Cancer Inst, 1992. **84**(20): p. 1572-5.
87. Selby, J.V., et al., *A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer*. N Engl J Med, 1992. **326**(10): p. 653-7.
88. Singh, H., et al., *Predictors of colorectal cancer after negative colonoscopy: a population-based study*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(3): p. 663-73; quiz 674.

89. Brenner, H., et al., *Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(2): p. 89-95.
90. Brenner, H., et al., *Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study*. Ann Intern Med, 2011. **154**(1): p. 22-30.
91. Sieg, A., U. Hachmoeller-Eisenbach, and T. Eisenbach, *Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists*. Gastrointest Endosc, 2001. **53**: p. 620-7.
92. Rex, D.K., et al., *Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies*. Gastroenterology, 1997. **112**(1): p. 24-8.
93. Rex, D.K., et al., *5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons [see comment]*. Gastroenterology, 1996. **111**(5): p. 1178-81.
94. Brenner, H., et al., *Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy*. J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3761-7.
95. *Bekanntmachungen der Bundesärztekammer: Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik*. Dt Ärztebl, 2003. **100**(19): p. A1297-1305.
96. Atkin, W.S., et al., *Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **375**(9726): p. 1624-33.
97. Muller, A.D. and A. Sonnenberg, *Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans*. Ann Intern Med, 1995. **123**(12): p. 904-10.
98. Newcomb, P.A., et al., *Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(8): p. 622-5.
99. Schoen, R.E., et al., *Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination*. Jama, 2003. **290**(1): p. 41-8.
100. Burke, C.A., K. Elder, and R. Lopez, *Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy: is a 5-yr interval appropriate? A comparison of the detection of neoplasia 3 yr versus 5 yr after a normal examination*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(6): p. 1329-32.
101. Winawer, S.J., et al., *Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(16): p. 1311-8.
102. Lieberman, D.A. and D.G. Weiss, *One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon*. N Engl J Med, 2001. **345**(8): p. 555-60.
103. Gondal, G., et al., *The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years*. Scand J Gastroenterol, 2003. **38**(6): p. 635-42.
104. Kato, J., et al., *Combination of sigmoidoscopy and a fecal immunochemical test to detect proximal colon neoplasia*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(12): p. 1341-6.
105. Eliakim, R., et al., *Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study*. Endoscopy, 2006. **38**(10): p. 963-70.
106. Schoofs, N., J. Deviere, and A. Van Gossum, *PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study*. Endoscopy, 2006. **38**(10): p. 971-7.
107. Van Gossum, A., et al., *Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(3): p. 264-70.
108. Spada, C., et al., *Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(6): p. 516-22.
109. Gay, G., et al., *Could the colonic capsule PillCam Colon be clinically useful for selecting patients who deserve a complete colonoscopy?: results of clinical comparison with colonoscopy in the perspective of colorectal cancer screening*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(5): p. 1076-86.
110. Eliakim, R., et al., *Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy*. Endoscopy, 2009. **41**(12): p. 1026-31.
111. Spada, C., et al., *Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy*. Gastrointest Endosc, 2011. **74**(3): p. 581-589 e1.
112. Mandel, J.S., et al., *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study*. N Engl J Med, 1993. **328**(19): p. 1365-71.
113. Zhu, M.M., et al., *Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis*. J Dig Dis, 2010. **11**(3): p. 148-60.
114. van Rossum, L.G., et al., *Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis*. Int J Cancer, 2011. **128**(8): p. 1908-17.

115. Hol, L., et al., *Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy*. Gut, 2010. **59**(1): p. 62-8.
116. Hundt, S., U. Haug, and H. Brenner, *Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection*. Ann Intern Med, 2009. **150**(3): p. 162-9.
117. Brenner, H., U. Haug, and S. Hundt, *Inter-test agreement and quantitative cross-validation of immunochromatographical fecal occult blood tests*. Int J Cancer, 2010. **127**(7): p. 1643-9.
118. Haug, U., et al., *Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia*. Br J Cancer, 2011. **104**(11): p. 1779-85.
119. Allison, J.E., et al., *Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(19): p. 1462-70.
120. Park, D.I., et al., *Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(9): p. 2017-25.
121. Launoy, G.D., et al., *Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population*. Int J Cancer, 2005. **115**(3): p. 493-6.
122. van Roon, A.H., et al., *Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(4): p. 333-9.
123. Haug, U., S. Hundt, and H. Brenner, *Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(3): p. 682-90.
124. Traverso, G., et al., *Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors*. N Engl J Med, 2002. **346**(5): p. 311-20.
125. Ahlquist, D.A., et al., *Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel*. Gastroenterology, 2000. **119**(5): p. 1219-27.
126. Dong, S.M., et al., *Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(11): p. 858-65.
127. Tagore, K.S., et al., *Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia*. Clin Colorectal Cancer, 2003. **3**(1): p. 47-53.
128. Imperiale, T.F., et al., *Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population*. N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2704-14.
129. Ahlquist, D.A., et al., *Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia*. Ann Intern Med, 2008. **149**(7): p. 441-50, W81.
130. Haug, U., S. Hundt, and H. Brenner, *Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study*. Br J Cancer, 2008. **99**(1): p. 133-5.
131. Moslein, G., et al., *[Analysis of the statistical value of various commercially available stool tests - a comparison of one stool sample in correlation to colonoscopy]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135**(12): p. 557-62.
132. de Haan, M.C., et al., *Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2011. **21**(8): p. 1747-63.
133. El-Maraghi, R.H. and A.Z. Kielar, *CT colonography versus optical colonoscopy for screening asymptomatic patients for colorectal cancer a patient, intervention, comparison, outcome (PICO) analysis*. Acad Radiol, 2009. **16**(5): p. 564-71.
134. Pox, C.P. and W. Schmiegel, *Role of CT colonography in colorectal cancer screening: risks and benefits*. Gut, 2010. **59**(5): p. 692-700.
135. Jasperson, K.W., et al., *Hereditary and familial colon cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2044-58.
136. Andrieu, N., et al., *Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study*. Eur J Cancer, 2003. **39**(13): p. 1904-11.
137. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(10): p. 2992-3003.
138. Lichtenstein, P., et al., *Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. N Engl J Med, 2000. **343**(2): p. 78-85.
139. Slattery, M.L., et al., *Family history and colorectal cancer: predictors of risk*. Cancer Causes Control, 2003. **14**(9): p. 879-87.
140. Winawer, S., et al., *Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence*. Gastroenterology, 2003. **124**(2): p. 544-60.
141. Bonelli, L., et al., *Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study*. Int J Cancer, 1988. **41**(4): p. 513-7.

142. Fuchs, C.S., et al., *A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer*. N Engl J Med, 1994. **331**(25): p. 1669-74.
143. Guillem, J.G., et al., *Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(9): p. 1004-7.
144. Guillem, J.G., et al., *Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study*. Dis Colon Rectum, 1992. **35**(6): p. 523-9.
145. Kune, G.A., S. Kune, and L.F. Watson, *The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study*. World J Surg, 1989. **13**(1): p. 124-9.
146. Rozen, P., et al., *Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program*. Cancer, 1987. **60**(2): p. 248-54.
147. Sondergaard, J.O., S. Bulow, and E. Lynge, *Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer*. Int J Cancer, 1991. **47**(2): p. 202-6.
148. St John, D.J., et al., *Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer*. Ann Int Med, 1993. **118**(10): p. 785-90.
149. Butterworth, A.S., J.P. Higgins, and P. Pharoah, *Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis*. Eur J Cancer, 2006. **42**(2): p. 216-27.
150. Hall, N.R., et al., *Hereditary susceptibility to colorectal cancer. Relatives of early onset cases are particularly at risk*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(7): p. 739-43.
151. Hunt, L.M., et al., *Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer*. Gut, 1998. **42**(1): p. 71-5.
152. Winawer, S.J., et al., *Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup*. N Engl J Med, 1996. **334**(2): p. 82-7.
153. Ahsan, H., et al., *Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer*. Ann Intern Med, 1998. **128**(11): p. 900-5.
154. Nakama, H., et al., *Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2000. **36**(16): p. 2111-4.
155. Almendingen, K., B. Hofstad, and M.H. Vatn, *Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas?* Gut, 2003. **52**(5): p. 747-51.
156. Winawer, S.J., et al., *Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer*. Bull World Health Organ, 1990. **68**(6): p. 789-95.
157. Atkin, W.S., B.C. Morson, and J. Cuzick, *Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas*. N Engl J Med, 1992. **326**(10): p. 658-62.
158. Winawer, S.J., et al., *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup*. N Engl J Med, 1993. **329**(27): p. 1977-81.
159. Citarda, F., et al., *Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence*. Gut, 2001. **48**(6): p. 812-5.
160. Baron, J.A., et al., *Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(10): p. 717-22.
161. Karnes, W.E., *Epidemiology and etiology of sporadic colorectal adenocarcinoma*. Current opinion in Gastroenterology, 1994. **10**: p. 19-26.
162. Sandler, R.S., et al., *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(10): p. 883-90.
163. Rothwell, P.M., et al., *Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials*. Lancet, 2010. **376**(9754): p. 1741-50.
164. Foulkes, W.D., *A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome*. QJM, 1995. **88**(12): p. 853-63.
165. Lynch, H.T., et al., *Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP*. Cancer, 1995. **76**(12): p. 2427-33.
166. Lynch, H.T. and T.C. Smyrk, *Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare*. Am J Hum Genet, 1998. **62**(6): p. 1288-9.
167. Soravia, C., et al., *Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli*. Am J Hum Genet, 1998. **62**: p. 1290-1301.
168. Hernegger, G.S., H.G. Moore, and J.G. Guillem, *Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity*. Dis Colon Rectum, 2002. **45**(1): p. 127-34; discussion 134-6.
169. Knudsen, A.L., M.L. Bisgaard, and S. Bulow, *Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature*. Fam Cancer, 2003. **2**(1): p. 43-55.
170. Al-Tassan, N., et al., *Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors*. Nat Genet, 2002. **30**(2): p. 227-32.

171. Cao, Y., et al., *Challenge in the differentiation between attenuated familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: case report with review of the literature.* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(7): p. 1822-7.
172. Aretz, S., *The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes.* Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(10): p. 163-73.
173. Aretz, S., M. Genuardi, and F.J. Hes, *Clinical utility gene card for: MUTYH-associated polyposis (MAP), autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis.* 2012, Eur J Hum Genet.
174. Sampson, J.R. and N. Jones, *MUTYH-associated polyposis.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. **23**(2): p. 209-18.
175. Morreau, H., R. Riddel, and S. Aretz, *MUTYH-associated polyposis.*, in *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, F.T. Bosman, et al., Editors. 2010, IARC/ WHO Press: Lyon. p. 156-159.
176. Aretz, S., et al., *MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype.* Int J Cancer, 2006. **119**(4): p. 807-14.
177. Lubbe, S.J., et al., *Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation.* J Clin Oncol, 2009. **27**(24): p. 3975-80.
178. Cleary, S.P., et al., *Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study.* Gastroenterology, 2009. **136**(4): p. 1251-60.
179. Boparai, K.S., et al., *Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis.* Gastroenterology, 2008. **135**(6): p. 2014-8.
180. Vogt, S., et al., *Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis.* Gastroenterology, 2009. **137**(6): p. 1976-85 e1-10.
181. Papadopoulos, N. and A. Lindblom, *Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes.* Hum Mut, 1997. **10**: p. 89-99.
182. Kuiper, R.P., et al., *Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome.* Hum Mutat, 2011. **32**(4): p. 407-14.
183. Aarnio, M., et al., *Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes.* Int J Cancer, 1999. **81**(2): p. 214-8.
184. Vasen, H.F., et al., *MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families.* J Clin Oncol, 2001. **19**(20): p. 4074-80.
185. Dove-Edwin, I., et al., *The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma.* Cancer, 2002. **94**(6): p. 1708-12.
186. Rijcken, F.E., et al., *Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer.* Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 74-80.
187. Renkonen-Sinisalo, L., et al., *Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome.* Int J Cancer, 2007. **120**(4): p. 821-4.
188. Burn, J., et al., *Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome.* N Engl J Med, 2008. **359**(24): p. 2567-78.
189. Burn, J., et al., *Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial.* Lancet, 2011. **378**(9809): p. 2081-7.
190. Church, J.M., et al., *Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer?* Dis Colon Rectum, 2002. **45**(7): p. 887-9.
191. King, J.E., et al., *Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis.* Mayo Clin Proc, 2000. **75**(1): p. 57-67.
192. Bertario, L., et al., *Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry.* Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. Semin Surg Oncol, 1994. **10**(3): p. 225-34.
193. Galle, T.S., K. Juel, and S. Bulow, *Causes of death in familial adenomatous polyposis.* Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(8): p. 808-12.
194. Heiskanen, I., T. Luostarinen, and H.J. Jarvinen, *Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis.* Scand J Gastroenterol, 2000. **35**(12): p. 1284-7.
195. Vasen, H.F., et al., *Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients.* Gut, 2001. **49**(2): p. 231-5.
196. Bulow, S., *Results of national registration of familial adenomatous polyposis.* Gut, 2003. **52**(5): p. 742-6.
197. Ficari, F., et al., *APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis.* Br J Cancer, 2000. **82**(2): p. 348-53.
198. Matsuo, S., et al., *Attenuated familial adenomatous polyposis associated with advanced rectal cancer in a 16-year-old boy: report of a case.* Surg Today, 2001. **31**(11): p. 1020-3.

199. Leggett, B.A., et al., *Severe upper gastrointestinal polyposis associated with sparse colonic polyposis in a familial adenomatous polyposis family with an APC mutation at codon 1520*. Gut, 1997. **41**(4): p. 518-21.
200. Zwick, A., et al., *Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli*. Gastroenterology, 1997. **113**(2): p. 659-63.
201. Hofgartner, W.T., et al., *Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(8): p. 2275-81.
202. Zbuk, K.M. and C. Eng, *Hamartomatous polyposis syndromes*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007. **4**(9): p. 492-502.
203. Aretz, S., et al., *High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome*. Hum Mutat, 2005. **26**(6): p. 513-9.
204. Hinds, R., et al., *Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004. **39**(2): p. 219-20.
205. Reid, J.D., *Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome*. Jama, 1974. **229**(7): p. 833-4.
206. Burdick, D. and J.T. Prior, *Peutz-Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up*. Cancer, 1982. **50**(10): p. 2139-46.
207. Giardiello, F.M., et al., *Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome*. N Engl J Med, 1987. **316**(24): p. 1511-4.
208. Foley, T.R., T.J. McGarrity, and A.B. Abt, *Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic survey of the "Harrisburg family" with a 49-year follow-up*. Gastroenterology, 1988. **95**(6): p. 1535-40.
209. Spigelman, A.D., V. Murday, and R.K. Phillips, *Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome*. Gut, 1989. **30**(11): p. 1588-90.
210. Hizawa, K., et al., *Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis*. Dis Colon Rectum, 1993. **36**: p. 953-57.
211. Boardman, L.A., et al., *Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome*. Ann Intern Med, 1998. **128**(11): p. 896-9.
212. Mehenni, H., et al., *Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers*. Gut, 2006. **55**(7): p. 984-90.
213. Giardiello, F.M., et al., *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome*. Gastroenterology, 2000. **119**(6): p. 1447-53.
214. Hearle, N., et al., *Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(10): p. 3209-15.
215. Sweet, K., et al., *Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis*. JAMA, 2005. **294**(19): p. 2465-73.
216. Aretz, S., et al., *High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome*. J Med Genet, 2007. **44**(11): p. 702-9.
217. Gallione, C.J., et al., *A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4)*. Lancet, 2004. **363**(9412): p. 852-9.
218. Watanabe, A., et al., *Familial juvenile polyposis of the stomach*. Gastroenterology, 1979. **77**(1): p. 148-51.
219. Jass, J.R., et al., *Juvenile polyposis--a precancerous condition*. Histopathology, 1988. **13**(6): p. 619-30.
220. Sassatelli, R., et al., *Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer*. Gastroenterology, 1993. **104**(3): p. 910-5.
221. Coburn, M.C., et al., *Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes*. Ann Surg Oncol, 1995. **2**(5): p. 386-91.
222. Desai, D.C., et al., *Juvenile polyposis*. Br J Surg, 1995. **82**(1): p. 14-7.
223. Delnatte, C., et al., *Contiguous gene deletion within chromosome arm 10q is associated with juvenile polyposis of infancy, reflecting cooperation between the BMPR1A and PTEN tumor-suppressor genes*. Am J Hum Genet, 2006. **78**(6): p. 1066-74.
224. Hobert, J.A. and C. Eng, *PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview*. Genet Med, 2009. **11**(10): p. 687-94.
225. Tan, M.H., et al., *Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(2): p. 400-7.
226. Orloff, M.S. and C. Eng, *Genetic and phenotypic heterogeneity in the PTEN hamartoma tumour syndrome*. Oncogene, 2008. **27**(41): p. 5387-97.
227. Marsh, D.J., et al., *PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(8): p. 1461-72.

228. Jeevaratnam, P., et al., *Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome*. *J Pathol*, 1996. **179**(1): p. 20-5.
229. Leggett, B.A., et al., *Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer*. *Am J Surg Pathol*, 2001. **25**(2): p. 177-84.
230. Renaut, A.J., P.R. Douglas, and G.L. Newstead, *Hyperplastic polyposis of the colon and rectum*. *Colorectal Dis*, 2002. **4**(3): p. 213-215.
231. Jaeger, E.E., et al., *An ancestral Ashkenazi haplotype at the HMPS/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1261-7.
232. Rozen, P., Z. Samuel, and E. Brazowski, *A prospective study of the clinical, genetic, screening, and pathologic features of a family with hereditary mixed polyposis syndrome*. *Am J Gastroenterol*, 2003. **98**(10): p. 2317-20.
233. Collins, P.D., et al., *Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2): p. CD000279.
234. Rutter, M.D., et al., *Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(4): p. 1030-8.
235. Lutgens, M.W., et al., *High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. *Gut*, 2008. **57**(9): p. 1246-51.
236. Lim, C.H., et al., *Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia*. *Gut*, 2003. **52**(8): p. 1127-32.
237. Connell, W.R., et al., *Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 1994. **107**(4): p. 934-44.
238. Claessen, M.M., et al., *More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis*. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. **15**(9): p. 1331-6.
239. Soetikno, R.M., et al., *Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **56**(1): p. 48-54.
240. Scarpa, M., et al., *Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis*. *Br J Surg*, 2007. **94**(5): p. 534-45.
241. Hoffmann, J.C., et al., *[Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]*. *Z Gastroenterol*, 2008. **46**(9): p. 1094-146.
242. Spigelman, A.D., et al., *Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis*. *Lancet*, 1989. **2**(8666): p. 783-5.
243. Javeri, K., T.R. Williams, and J.W. Bonnett, *An overview of the method, application, and various findings of computed tomographic colonography in patients after incomplete colonoscopy*. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2010. **39**(6): p. 262-74.
244. Copel, L., et al., *CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy*. *Radiology*, 2007. **244**(2): p. 471-8.
245. Neri, E., et al., *Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy*. *Radiology*, 2002. **223**(3): p. 615-9.
246. Morrin, M.M., et al., *Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions*. *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(3): p. 303-11.
247. Pickhardt, P.J., et al., *Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis*. *Radiology*, 2011. **259**(2): p. 393-405.
248. Denzer, U., et al., *[S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022]*. *Z Gastroenterol*, 2015. **53**(12): p. E1-e227.
249. Rembacken, B., et al., *Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)*. *Endoscopy*, 2012. **44**(10): p. 957-68.
250. Valori, R., et al., *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis*. *Endoscopy*, 2012. **44 Suppl 3**: p. Se88-105.
251. Rees, C.J., et al., *UK key performance indicators and quality assurance standards for colonoscopy*. *Gut*, 2016. **65**(12): p. 1923-1929.
252. Rex, D.K., et al., *Quality indicators for colonoscopy*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(4): p. 873-85.
253. Boroff, E.S., et al., *Polyp and adenoma detection rates in the proximal and distal colon*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(6): p. 993-9.
254. Dodou, D. and J.C. de Winter, *The relationship between distal and proximal colonic neoplasia: a meta-analysis*. *J Gen Intern Med*, 2012. **27**(3): p. 361-70.
255. Lin, O.S., et al., *Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis*. *Arch Intern Med*, 2005. **165**(4): p. 382-90.
256. Kiesslich, R., et al., *Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(4): p. 880-8.

257. Freire, P., et al., *Surveillance in ulcerative colitis: is chromoendoscopy-guided endomicroscopy always better than conventional colonoscopy? A randomized trial*. *Inflamm Bowel Dis*, 2014. **20**(11): p. 2038-45.
258. Mooiweer, E., et al., *Chromoendoscopy for Surveillance in Inflammatory Bowel Disease Does Not Increase Neoplasia Detection Compared With Conventional Colonoscopy With Random Biopsies: Results From a Large Retrospective Study*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(7): p. 1014-21.
259. Wu, L., et al., *The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials*. *Colorectal Dis*, 2012. **14**(4): p. 416-20.
260. Iannone, A., et al., *Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. **15**(11): p. 1684-1697 e11.
261. Rahmi, G., et al., *Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(2): p. 288-98.
262. Lecomte, T., et al., *Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. **3**(9): p. 897-902.
263. Hamilton, S.R. and L.A. Aaltonen, *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. World Health Organization Classification of Tumours, ed. . 2000, Lyon: IARC Press.
264. Jass, J.R., *Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features*. *Histopathology*, 2007. **50**(1): p. 113-30.
265. Makinen, M.J., *Colorectal serrated adenocarcinoma*. *Histopathology*, 2007. **50**(1): p. 131-50.
266. Baretton, G.B., A. Tannapfel, and W. Schmitt, *[Standardized and structured histopathological evaluation of colorectal polyps: a practical checklist against the background of the new WHO classification]*. *Pathologe*, 2011. **32**(4): p. 289-96.
267. Beaton, C., et al., *Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2013. **15**(7): p. 788-97.
268. Bosch, S.L., et al., *Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions*. *Endoscopy*, 2013. **45**(10): p. 827-34.
269. Choi, J.Y., et al., *Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma*. *J Korean Med Sci*, 2015. **30**(4): p. 398-406.
270. Provenzale, D., et al., *Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps*. *Ann Intern Med*, 1990. **113**: p. 760-3.
271. Rex, D.K., et al., *Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects*. *Gastroenterology*, 1992. **102**: p. 317-9.
272. Sciallero, S., et al., *Distal hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas: results from a multicentric study of colorectal adenomas*. *Gastrointest Endosc*, 1997. **46**(2): p. 124-30.
273. Cottet, V., et al., *Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study*. *Gut*, 2012. **61**(8): p. 1180-6.
274. Loberg, M., et al., *Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(9): p. 799-807.
275. Winawer, S.J., et al., *Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(13): p. 901-6.
276. Higaki, S., et al., *Long-term follow-up of large flat colorectal tumors resected endoscopically*. *Endoscopy*, 2003. **35**(10): p. 845-9.
277. Regula, J., et al., *Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study*. *Endoscopy*, 2003. **35**(3): p. 212-8.
278. Seitz, U., et al., *Long-term results of endoscopic removal of large colorectal adenomas*. *Endoscopy*, 2003. **35**(8): p. S41-4.
279. Hurlstone, D.P., et al., *A prospective analysis of extended endoscopic mucosal resection for large rectal villous adenomas: an alternative technique to transanal endoscopic microsurgery*. *Colorectal Dis*, 2005. **7**(4): p. 339-44.
280. Boix, J., et al., *Endoscopic removal of large sessile colorectal adenomas: is it safe and effective?* *Dig Dis Sci*, 2007. **52**(3): p. 840-4.
281. Erichsen, R., et al., *Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(4): p. 895-902 e5.

282. Pereyra, L., et al., *Risk of Metachronous Advanced Neoplastic Lesions in Patients with Sporadic Sessile Serrated Adenomas Undergoing Colonoscopic Surveillance*. *Am J Gastroenterol*, 2016. **111**(6): p. 871-8.
283. Macaron, C., et al., *Risk of Metachronous Polyps in Individuals With Serrated Polyps*. *Dis Colon Rectum*, 2015. **58**(8): p. 762-8.
284. Park, H.W., et al., *Probability of high-risk colorectal neoplasm recurrence based on the results of two previous colonoscopies*. *Dig Dis Sci*, 2015. **60**(1): p. 226-33.
285. Suh, K.H., et al., *Risk of adenomas with high-risk characteristics based on two previous colonoscopy*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014. **29**(12): p. 1985-90.
286. Laiyemo, A.O., et al., *Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. **7**(5): p. 562-7; quiz 497.
287. Robertson, D.J., et al., *Estimated Risk of Advanced and Multiple Adenomas Based On the Results of Two Prior Colonoscopies*. *Annals of internal medicine*, 2009. **151**(2): p. 103-109.
288. Robertson, D.J., et al., *Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis*. *Gut*, 2014. **63**(6): p. 949-56.
289. Baron, J.A., et al., *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(10): p. 891-9.
290. Benamouzig, R., et al., *Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial*. *Gastroenterology*, 2003. **125**(2): p. 328-36.
291. Weingarten, M.A., A. Zalmanovici, and J. Yaphe, *Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003548.
292. Fielding, L.P., et al., *Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT)*. *J Gastroenterol Hepatol*, 1991. **6**(4): p. 325-44.
293. Soreide, O., et al., *International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer.*, in *Rectal cancer surgery. Optimisation - standardization - documentation.*, O. Soreide and J. Norstein, Editors. 1997, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 405-45.
294. UICC, *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th Edition ed, ed. L.H. Sobin and C. Wittekind. 2002, New York: John Wiley & Sons.
295. Barillari, P., et al., *Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms*. *Acta Chir Scand*, 1990. **156**(2): p. 163-6.
296. Faivre, J., *[Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer]*. *J Chir (Paris)*, 1997. **134**(7-8): p. 283-5.
297. Chen, H.S. and S.M. Sheen-Chen, *Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends*. *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(8): p. 1093-9.
298. Abdel-Nabi, H., et al., *Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings*. *Radiology*, 1998. **206**(3): p. 755-60.
299. Akiyoshi, T., et al., *Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2009. **11**(5): p. 464-9.
300. Furukawa, H., et al., *Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer*. *Gut*, 2006. **55**(7): p. 1007-11.
301. Kam, M.H., et al., *Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer*. *Br J Surg*, 2010. **97**(2): p. 266-8.
302. Kinner, S., et al., *Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging*. *Abdom Imaging*, 2007. **32**(5): p. 606-12.
303. Llamas-Elvira, J.M., et al., *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. **34**(6): p. 859-67.
304. Ono, K., et al., *Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph node metastases*. *J Magn Reson Imaging*, 2009. **29**(2): p. 336-40.
305. Tateishi, U., et al., *Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. **34**(10): p. 1627-34.
306. Veit-Haibach, P., et al., *Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography*. *JAMA*, 2006. **296**(21): p. 2590-600.
307. Bassi, M.C., et al., *FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(5): p. 1423-6.

308. Davey, K., et al., *The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2008. **51**(7): p. 997-1003.
309. Gearhart, S.L., et al., *Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(3): p. 397-404.
310. Kantorova, I., et al., *Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making*. J Nucl Med, 2003. **44**(11): p. 1784-8.
311. Nagata, K., et al., *PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2008. **51**(6): p. 882-90.
312. Park, I.J., et al., *Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(9): p. 941-7.
313. Paskeviciute, B., et al., *Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer*. Strahlenther Onkol, 2009. **185**(4): p. 260-5.
314. Ruers, T.J., et al., *Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study*. J Nucl Med, 2009. **50**(7): p. 1036-41.
315. Moulton, C.A., *An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM)*. J Clin Oncol, 2011(suppl): p. abstr 3520.
316. Glazer, E.S., et al., *Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases*. Arch Surg, 2010. **145**(4): p. 340-5; discussion 345.
317. Lubezky, N., et al., *The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings*. J Gastrointest Surg, 2007. **11**(4): p. 472-8.
318. Spatz, J., et al., *Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastasis--a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound*. Int J Colorectal Dis, 2011. **26**(2): p. 165-71.
319. Merkel, S., et al., *The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas*. Int J Colorectal Dis, 2001. **16**(5): p. 298-304.
320. Nagtegaal, I.D. and P. Quirke, *What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?* J Clin Oncol, 2008. **26**(2): p. 303-12.
321. Bipat, S., et al., *Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis*. Radiology, 2004. **232**(3): p. 773-83.
322. Puli, S.R., et al., *Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(5): p. 1255-65.
323. Ahmetoglu, A., et al., *MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor*. Abdom Imaging, 2011. **36**(1): p. 31-7.
324. Kim, C.K., et al., *Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging*. Eur Radiol, 2006. **16**(5): p. 972-80.
325. Kim, Y.W., et al., *A prospective comparison study for predicting circumferential resection margin between preoperative MRI and whole mount sections in mid-rectal cancer: significance of different scan planes*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(6): p. 648-54.
326. Kim, Y.W., et al., *Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study*. World J Surg, 2009. **33**(9): p. 1952-60.
327. Matsuoka, H., et al., *MRI diagnosis of mesorectal lymph node metastasis in patients with rectal carcinoma. what is the optimal criterion?* Anticancer Res, 2004. **24**(6): p. 4097-101.
328. Zirngibl, H., B. Husemann, and P. Hermanek, *Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 1990. **33**(7): p. 610-4.
329. Goligher, J.C., *Incidence and pathology of carcinoma of the colon and rectum*, in *Surgery of the anus, rectum and colon*. 1984, Ballière Tindall: London. p. S. 445.
330. Toyota, S., H. Ohta, and S. Anazawa, *Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer*. Dis Colon Rectum, 1995. **38**(7): p. 705-11.
331. Tan, K.Y., et al., *Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance*. Colorectal Dis, 2010. **12**(1): p. 44-7.
332. Lan, Y.T., et al., *Significance of lymph node retrieval from the terminal ileum for patients with cecal and ascending colonic cancers*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(1): p. 146-52.
333. Chang, G.J., et al., *Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(6): p. 433-41.

334. Le Voyer, T.E., et al., *Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089*. J Clin Oncol, 2003. **21**(15): p. 2912-9.
335. (NICE), N.I.f.C.E., *Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver*. . 2011: London.
336. Kim, K.H., et al., *Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases*. J Korean Surg Soc, 2011. **81**(1): p. 25-34.
337. Mulier, S., et al., *Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial?* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 144-57.
338. (NICE), N.I.f.C.E., *Selective internal radiation therapy for colorectal metastases in the liver*. . 2011: London.
339. Townsend, A., T. Price, and C. Karapetis, *Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD007045.
340. Christophi, C., et al., *Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy*. World J Surg, 2004. **28**(10): p. 987-94.
341. Wietzke-Braun, P., et al., *Quality of life and outcome of ultrasound-guided laser interstitial thermo-therapy for non-resectable liver metastases of colorectal cancer*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(4): p. 389-95.
342. Abcarian, H. and R.K. Pearl, *Simple technique for high ligation of the inferior mesenteric artery and vein*. Dis Colon Rectum, 1991. **34**(12): p. 1138.
343. Buunen, M., et al., *Level of arterial ligation in total mesorectal excision (TME): an anatomical study*. Int J Colorectal Dis, 2009. **24**(11): p. 1317-20.
344. Pezim, M.E. and R.J. Nicholls, *Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer*. Ann Surg, 1984. **200**(6): p. 729-33.
345. Surtees, P., J.K. Ritchie, and R.K. Phillips, *High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer*. Br J Surg, 1990. **77**(6): p. 618-21.
346. Slanetz, C.A., Jr. and R. Grimson, *Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(10): p. 1205-18; discussion 1218-9.
347. Lange, M.M., et al., *Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review*. Dis Colon Rectum, 2008. **51**(7): p. 1139-45.
348. Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, *The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?* Br J Surg, 1982. **69**(10): p. 613-6.
349. Bokey, E.L., et al., *Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection*. Br J Surg, 1999. **86**(9): p. 1164-70.
350. Hermanek, P.J., *Multiviszzerale Resektion beim kolorektalen Karzinom. Erfahrungen der SGKRK-Studie*. Langenbecks Arch Surg, 1992. **Kongressband**: p. 95-100.
351. Havenga, K., et al., *Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum*. J Am Coll Surg, 1996. **182**(6): p. 495-502.
352. Enker, W.E., et al., *Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer*. World J Surg, 1997. **21**(7): p. 715-20.
353. Georgiou, P., et al., *Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis*. Lancet Oncol, 2009. **10**(11): p. 1053-62.
354. Gohl, J., W. Hohenberger, and S. Merkel, *Lymph node dissection in rectal carcinoma: TME and what else?* Onkologie, 2009. **32**(1-2): p. 57-61.
355. Mortenson, M.M., et al., *Total mesorectal excision and pelvic node dissection for rectal cancer: an appraisal*. Surg Oncol Clin N Am, 2007. **16**(1): p. 177-97.
356. Koch, M., et al., *Is the lateral lymph node compartment relevant?* Recent Results Cancer Res, 2005. **165**: p. 40-5.
357. Scott, N., et al., *Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer*. Br J Surg, 1995. **82**(8): p. 1031-3.
358. Reynolds, J.V., et al., *Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer*. Br J Surg, 1996. **83**(8): p. 1112-5.
359. Hida, J., et al., *Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision*. J Am Coll Surg, 1997. **184**(6): p. 584-8.
360. Zaheer, S., et al., *Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum*. Ann Surg, 1998. **227**(6): p. 800-11.
361. Leong, A.F., *Selective total mesorectal excision for rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(9): p. 1237-40.

362. Heald, R.J. and N.D. Karanjia, *Results of radical surgery for rectal cancer*. World J Surg, 1992. **16**(5): p. 848-57.
363. Enker, W.E., *Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer*. Ann Med, 1997. **29**(2): p. 127-33.
364. Lazorthes, F., et al., *Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement*. Surg Gynecol Obstet, 1990. **170**(1): p. 45-8.
365. Kwok, S.P., et al., *Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma*. Br J Surg, 1996. **83**(7): p. 969-72.
366. Andreola, S., et al., *Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(1): p. 25-9.
367. Goldstein, N.S., A. Soman, and J. Sacksner, *Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage*. Am J Clin Pathol, 1999. **111**(3): p. 349-51.
368. Kiran, R.P., L. Lian, and I.C. Lavery, *Does a subcentimeter distal resection margin adversely influence oncologic outcomes in patients with rectal cancer undergoing restorative proctectomy?* Dis Colon Rectum, 2011. **54**(2): p. 157-63.
369. Rutkowski, A., et al., *Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe?* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(11): p. 3124-31.
370. Brown, C.J., D.S. Fenech, and R.S. McLeod, *Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD006040.
371. Fazio, V.W., et al., *A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers*. Ann Surg, 2007. **246**(3): p. 481-8; discussion 488-90.
372. Liao, C., et al., *Meta-analysis of the colon J-pouch vs transverse colectomy pouch after anterior resection for rectal cancer*. Colorectal Dis, 2010. **12**(7): p. 624-31.
373. Siddiqui, M.R., et al., *A meta-analysis comparing side to end with colonic J-pouch formation after anterior resection for rectal cancer*. Tech Coloproctol, 2010. **14**(2): p. 113-23.
374. Tekkis, P.P., et al., *Comparison of circumferential margin involvement between restorative and nonrestorative resections for rectal cancer*. Colorectal Dis, 2005. **7**(4): p. 369-74.
375. Nagtegaal, I.D., et al., *Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection*. J Clin Oncol, 2005. **23**(36): p. 9257-64.
376. West, N.P., et al., *Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer*. Br J Surg, 2010. **97**(4): p. 588-99.
377. Nisar, P.J. and H.J. Scott, *Myocutaneous flap reconstruction of the pelvis after abdominoperineal excision*. Colorectal Dis, 2009. **11**(8): p. 806-16.
378. Hermanek, P. and G.P. Marzoli, *Lokale Therapie des Rektumkarzinoms. Verfahren in kurativer Intention*. 1994, Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer.
379. Winde, G., et al., *Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(9): p. 969-76.
380. Sengupta, S. and J.J. Tjandra, *Local excision of rectal cancer: what is the evidence?* Dis Colon Rectum, 2001. **44**(9): p. 1345-61.
381. Matzel, K.E., S. Merkel, and W. Hohenberger, *Lokale Therapieprinzipien beim Rektumkarzinom*. Chirurg, 2003. **74**(10): p. 897-904.
382. Bach, S.P., et al., *A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer*. Br J Surg, 2009. **96**(3): p. 280-90.
383. Hahnloser, D., et al., *Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise?* Dis Colon Rectum, 2005. **48**(3): p. 429-37.
384. Schwenk, W., et al., *Short term benefits for laparoscopic colorectal resection*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD003145.
385. Liang, Y., et al., *Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(11): p. 1217-24.
386. Kuhry, E., et al., *Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD003432.
387. Guillou, P.J., et al., *Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1718-26.
388. Jayne, D.G., et al., *Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer*. Br J Surg, 2010. **97**(11): p. 1638-45.
389. Jacquet, P. and P.H. Sugarbaker, *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis*. Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 359-74.

390. Verwaal, V.J., et al., *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003. 21(20): p. 3737-43.
391. Verwaal, V.J., et al., *8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. Ann Surg Oncol, 2008. 15(9): p. 2426-32.
392. Cao, C., et al., *A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Ann Surg Oncol, 2009. 16(8): p. 2152-65.
393. Khot, U.P., et al., *Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents*. Br J Surg, 2002. 89(9): p. 1096-102.
394. Stillwell, A.P., P.G. Buettner, and Y.H. Ho, *Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone*. World J Surg, 2010. 34(4): p. 797-807.
395. Poultsides, G.A., et al., *Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment*. J Clin Oncol, 2009. 27(20): p. 3379-84.
396. Jarvinen, H.J., et al., *Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Gastroenterology, 2000. 118(5): p. 829-34.
397. de Vos tot Nederveen Cappel, W.H., et al., *Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families*. Dis Colon Rectum, 2002. 45(12): p. 1588-94.
398. Natarajan, N., et al., *Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome*. Dis Colon Rectum, 2010. 53(1): p. 77-82.
399. Kalady, M.F., et al., *Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria*. Ann Surg, 2010. 252(3): p. 507-11; discussion 511-3.
400. Parry, S., et al., *Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery*. Gut, 2011. 60(7): p. 950-7.
401. Stupart, D.A., et al., *Surgery for colonic cancer in HNPCC: total vs segmental colectomy*. Colorectal Dis, 2011. 13(12): p. 1395-9.
402. Church, J., et al., *Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options*. Dis Colon Rectum, 2003. 46(9): p. 1175-81.
403. Hermanek, P., I. Guggenmoos-Holzmann, and F.P. Gall, *Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification*. Dis Colon Rectum, 1989. 32(7): p. 593-9.
404. Hermanek, P. and W. Hohenberger, *The importance of volume in colorectal cancer surgery*. Eur J Surg Oncol, 1996. 22(3): p. 213-5.
405. Compton, C.C., *Pathology report in colon cancer: what is prognostically important?* Dig Dis, 1999. 17(2): p. 67-79.
406. Wong, J.H., et al., *Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma*. J Clin Oncol, 1999. 17(9): p. 2896-900.
407. Compton, C., et al., *American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group*. Cancer, 2000. 88(7): p. 1739-57.
408. Compton, C.C., *Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists*. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med, 2000. 124(7): p. 1016-25.
409. Hermanek, P., *Methodik der histopathologischen Untersuchung von Resektionen kolorektaler Karzinome*. Chir Gastroenterol, 2000. 16: p. 255-59.
410. Hermanek, P., [Lymph nodes and malignant tumors]. Zentralbl Chir, 2000. 125(10): p. 790-5.
411. Junginger, T., P. Hermanek, and M. Klimpfinger, *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes I*. 2002, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag.
412. Wittekind, C., et al., *TNM residual tumor classification revisited*. Cancer, 2002. 94(9): p. 2511-6.
413. Leibl, S., O. Tsybrovskyy, and H. Denk, *How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum?* Virchows Arch, 2003. 443(2): p. 133-8.
414. Sobin, L.H., *TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules*. Semin Surg Oncol, 2003. 21(1): p. 19-22.
415. Dworak, O., L. Keilholz, and A. Hoffmann, *Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy*. Int J Colorectal Dis, 1997. 12(1): p. 19-23.

416. Quirke, P., et al., *Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial*. *Lancet*, 2009. **373**(9666): p. 821-8.
417. Tilney, H.S., et al., *The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery*. *Dis Colon Rectum*, 2009. **52**(10): p. 1723-9.
418. Bernstein, T.E., et al., *Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer*. *Br J Surg*, 2009. **96**(11): p. 1348-57.
419. West, N.P., et al., *Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3517-22.
420. Edwards, A.G., S. Hailey, and M. Maxwell, *Psychological interventions for women with metastatic breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2): p. CD004253.
421. Sheard, T. and P. Maguire, *The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses*. *Br J Cancer*, 1999. **80**(11): p. 1770-80.
422. Keller, M., et al., *Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(8): p. 1243-9.
423. Sharpe, M., et al., *Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs*. *Br J Cancer*, 2004. **90**(2): p. 314-20.
424. Singer, S., J. Das-Munshi, and E. Brahler, *Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care--a meta-analysis*. *Ann Oncol*, 2010. **21**(5): p. 925-30.
425. Zabora, J., et al., *The prevalence of psychological distress by cancer site*. *Psychooncology*, 2001. **10**(1): p. 19-28.
426. Jansen, L., et al., *Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(24): p. 3263-9.
427. Lynch, B.M., et al., *Describing and predicting psychological distress after colorectal cancer*. *Cancer*, 2008. **112**(6): p. 1363-70.
428. Miovic, M. and S. Block, *Psychiatric disorders in advanced cancer*. *Cancer*, 2007. **110**(8): p. 1665-76.
429. Ramsey, S.D., et al., *Quality of life in survivors of colorectal carcinoma*. *Cancer*, 2000. **88**(6): p. 1294-303.
430. Zettl, S. and J. Hartlapp, eds. *Sexualstörungen durch Krankheit und Therapie*. ed. Springer. 1997: Heidelberg. S. 59.
431. Fallowfield, L., et al., *Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer*. *Br J Cancer*, 2001. **84**(8): p. 1011-5.
432. Sollner, W., et al., *How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling?* *Br J Cancer*, 2001. **84**(2): p. 179-85.
433. Ell, K., et al., *Randomized controlled trial of collaborative care management of depression among low-income patients with cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(27): p. 4488-96.
434. Strong, V., et al., *Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9632): p. 40-8.
435. Herschbach, P. and J. Weis, eds. *Screeningverfahren in der Psychoonkologie*. 2008, Deutsche Krebsgesellschaft: Berlin.
436. NHMRC *Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer*. 2003. 1-237.
437. Turner, J., et al., *Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer*. *Psychooncology*, 2005. **14**(3): p. 159-73.
438. Weis, J., et al., *Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin*. . *Onkologe*, 2007. **13**(2): p. 185-194.
439. Edwards, A.G., N. Hulbert-Williams, and R.D. Neal, *Psychological interventions for women with metastatic breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(3): p. CD004253.
440. Faller, H., et al., *Effects of psychooncological interventions on emotional distress and quality of life in adult cancer patients: systematic review and meta-analysis*. *Nat J Cancer* in press.
441. Goedendorp, M.M., et al., *Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD006953.
442. Jacobsen, P.B. and H.S. Jim, *Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges*. *CA Cancer J Clin*, 2008. **58**(4): p. 214-30.
443. Luebbert, K., B. Dahme, and M. Hasenbring, *The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review*. *Psychooncology*, 2001. **10**(6): p. 490-502.
444. Osborn, R.L., A.C. Demoncada, and M. Feuerstein, *Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses*. *Int J Psychiatry Med*, 2006. **36**(1): p. 13-34.

445. Rehse, B. and R. Pukrop, *Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies*. Patient Educ Couns, 2003. **50**(2): p. 179-86.
446. Uitterhoeve, R.J., et al., *Psychosocial interventions for patients with advanced cancer - a systematic review of the literature*. Br J Cancer, 2004. **91**(6): p. 1050-62.
447. Williams, S. and J. Dale, *The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review*. Br J Cancer, 2006. **94**(3): p. 372-90.
448. Merkel, S., et al., *Prognosis of patients with colonic carcinoma before, during and after implementation of complete mesocolic excision*. Br J Surg, 2016. **103**(9): p. 1220-9.
449. Biagi, J.J., et al., *Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2011. **305**(22): p. 2335-42.
450. Des Guetz, G., et al., *Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis*. Eur J Cancer, 2010. **46**(6): p. 1049-55.
451. Bos, A.C., et al., *Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer*. Eur J Cancer, 2015. **51**(17): p. 2553-61.
452. Dube, S., F. Heyen, and M. Jenicek, *Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis*. Dis Colon Rectum, 1997. **40**(1): p. 35-41.
453. Gill, S., et al., *Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much?* J Clin Oncol, 2004. **22**(10): p. 1797-806.
454. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators*. Lancet, 1995. **345**(8955): p. 939-44.
455. Sargent, D.J., et al., *A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients*. N Engl J Med, 2001. **345**(15): p. 1091-7.
456. Figueredo, A., et al., *Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group*. Cancer Prev Control, 1997. **1**(5): p. 379-92.
457. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators*. J Clin Oncol, 1999. **17**(5): p. 1356-63.
458. Mamounas, E., et al., *Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04)*. J Clin Oncol, 1999. **17**(5): p. 1349-55.
459. Benson, A.B., 3rd, et al., *American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3408-19.
460. Quasar Collaborative, G., et al., *Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study*. Lancet, 2007. **370**(9604): p. 2020-9.
461. O'Connell, M.J., et al., *Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer*. J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 246-50.
462. Caplin, S., et al., *For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis*. Cancer, 1998. **83**(4): p. 666-72.
463. Ribic, C.M., et al., *Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(3): p. 247-57.
464. Sargent, D.J., et al., *Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3219-26.
465. Jover, R., et al., *Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer*. Gut, 2006. **55**(6): p. 848-55.
466. Kim, J.E., et al., *Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy*. Ann Surg Oncol, 2015. **22** Suppl 3: p. 630-7.
467. Andre, T., et al., *Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study*. J Clin Oncol, 2015. **33**(35): p. 4176-87.
468. Andre, T., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2343-51.
469. Kuebler, J.P., et al., *Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07*. J Clin Oncol, 2007. **25**(16): p. 2198-204.
470. Schmoll, H.J., et al., *Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(32): p. 3733-40.

471. Sanoff, H.K., et al., *Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years*. J Clin Oncol, 2012. **30**(21): p. 2624-34.
472. Tournigand, C., et al., *Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial*. J Clin Oncol, 2012. **30**(27): p. 3353-60.
473. Yothers, G., et al., *Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses*. J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3768-74.
474. Lund, C.M., et al., *Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer: the ACCORE study*. ESMO Open, 2016. **1**(5): p. e000087.
475. Kim, C.A., et al., *Efficacy and safety of single agent or combination adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon cancer: a Canadian cancer institute experience*. Clin Colorectal Cancer, 2014. **13**(3): p. 199-206.
476. Twelves, C., et al., *Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer*. N Engl J Med, 2005. **352**(26): p. 2696-704.
477. Schmoll, H.J., et al., *Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials*. Lancet Oncol, 2014. **15**(13): p. 1481-92.
478. Andre, T., et al., *Updated results at 6 year of the GERCOR C96.1 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFufol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients*. Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 3522, 2005.
479. Carrato, A., et al., *Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study*. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 3563, 2006.
480. Andre, T., et al., *Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(15): p. 2896-903.
481. Arkenau, H.T., K. Rettig, and R. Porschen, *Adjuvant chemotherapy in curative resected colon carcinoma: 5-fluorouracil/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion/leucovorin versus high-dose 5-fluorouracil 24-h infusion*. Int J Colorectal Dis, 2005. **20**(3): p. 258-61.
482. Chau, I., et al., *A randomized comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer*. Ann Oncol, 2005. **16**(4): p. 549-57.
483. Van Cutsem, E., et al., *Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3*. J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3117-25.
484. Ychou, M., et al., *A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802)*. Ann Oncol, 2009. **20**(4): p. 674-80.
485. Saltz, L.B., et al., *Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803*. J Clin Oncol, 2007. **25**(23): p. 3456-61.
486. van Gijn, W., et al., *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial*. Lancet Oncol, 2011. **12**(6): p. 575-82.
487. Sebag-Montefiore, D., et al., *Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial*. Lancet, 2009. **373**(9666): p. 811-20.
488. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(17): p. 1731-40.
489. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years*. J Clin Oncol, 2012. **30**(16): p. 1926-33.
490. Wong, R.K., et al., *Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. Cd002102.
491. Fiorica, F., et al., *Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(7): p. 539-49.

492. Ceelen, W.P., Y. Van Nieuwenhove, and K. Fierens, *Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. Cd006041.
493. Camma, C., et al., *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis*. Jama, 2000. **284**(8): p. 1008-15.
494. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials*. Lancet, 2001. **358**(9290): p. 1291-304.
495. Folkesson, J., et al., *Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5644-50.
496. Peeters, K.C., et al., *The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma*. Ann Surg, 2007. **246**(5): p. 693-701.
497. Ngan, S.Y., et al., *Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04*. J Clin Oncol, 2012. **30**(31): p. 3827-33.
498. Bujko, K., et al., *Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy*. Radiother Oncol, 2004. **72**(1): p. 15-24.
499. Bujko, K., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer*. Br J Surg, 2006. **93**(10): p. 1215-23.
500. Pietrzak, L., et al., *Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial*. Radiother Oncol, 2007. **84**(3): p. 217-25.
501. McLachlan, S.A., et al., *The impact on health-related quality of life in the first 12 months: A randomised comparison of preoperative short-course radiation versus long-course chemoradiation for T3 rectal cancer (Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04)*. Eur J Cancer, 2016. **55**: p. 15-26.
502. Pettersson, D., et al., *Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer*. Br J Surg, 2010. **97**(4): p. 580-7.
503. Pettersson, D., et al., *Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer*. Br J Surg, 2015. **102**(8): p. 972-8; discussion 978.
504. Bujko, K., et al., *Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study*. Ann Oncol, 2016. **27**(5): p. 834-42.
505. Hofheinz, R.D., et al., *Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(6): p. 579-88.
506. O'Connell, M.J., et al., *Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04*. J Clin Oncol, 2014. **32**(18): p. 1927-34.
507. Allegra, C.J., et al., *Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(11).
508. Lefevre, J.H., et al., *Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6)*. J Clin Oncol, 2016.
509. Wang, X.J., et al., *Effect of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery on Oncological Outcome for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Gastroenterol Res Pract, 2016. **2016**: p. 6756859.
510. Petrelli, F., et al., *Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies*. Ann Surg, 2016. **263**(3): p. 458-64.
511. Foster, J.D., et al., *Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature*. Dis Colon Rectum, 2013. **56**(7): p. 921-30.
512. van den Broek, C.B., et al., *Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients*. Eur J Cancer, 2013. **49**(15): p. 3131-9.
513. Bosset, J.F., et al., *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(11): p. 1114-23.
514. Bosset, J.F., et al., *Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study*. Lancet Oncol, 2014. **15**(2): p. 184-90.

515. Sainato, A., et al., *No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT)*. *Radiother Oncol*, 2014. **113**(2): p. 223-9.
516. Glynn-Jones, R., et al., *Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(7): p. 1356-62.
517. Breugom, A.J., et al., *Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(4): p. 696-701.
518. Sorich, M.J., et al., *Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(1): p. 13-21.
519. Van Cutsem, E., et al., *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(8): p. 1386-422.
520. Knijn, N., et al., *KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients*. *Br J Cancer*, 2011. **104**(6): p. 1020-6.
521. Loes, I.M., et al., *Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases*. *Int J Cancer*, 2016. **139**(3): p. 647-56.
522. Goldstein, D.A., W.L. Shaib, and C.R. Flowers, *Costs and effectiveness of genomic testing in the management of colorectal cancer*. *Oncology (Williston Park)*, 2015. **29**(3): p. 175-83.
523. Liu, X., et al., *Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians*. *Pharmacogenomics J*, 2014. **14**(2): p. 120-9.
524. Deenen, M.J., et al., *Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(3): p. 227-34.
525. Meulendijks, D., et al., *Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(16): p. 1639-50.
526. Le, D.T., et al., *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(26): p. 2509-20.
527. Valtorta, E., et al., *Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study*. *Mod Pathol*, 2015. **28**(11): p. 1481-91.
528. Bertotti, A., et al., *A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopaints") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer*. *Cancer Discov*, 2011. **1**(6): p. 508-23.
529. Bertotti, A., et al., *The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer*. *Nature*, 2015. **526**(7572): p. 263-7.
530. Sartore-Bianchi, A., et al., *Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(6): p. 738-46.
531. Schmiegel, W., et al., *Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing*. *Mol Oncol*, 2017. **11**(2): p. 208-219.
532. Diaz, L.A., Jr., et al., *The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers*. *Nature*, 2012. **486**(7404): p. 537-40.
533. Misale, S., et al., *Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer*. *Nature*, 2012. **486**(7404): p. 532-6.
534. Misale, S., et al., *Vertical suppression of the EGFR pathway prevents onset of resistance in colorectal cancers*. *Nat Commun*, 2015. **6**: p. 8305.
535. Nigri, G., *Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: What is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies*. *The Surgeon*, 2014. **13/2015**: p. 83 - 90.
536. Ono, T., et al., *Outcome in disappearing colorectal cancer liver metastases during oxaliplatin-based chemotherapy*. *Oncol Lett*, 2012. **4**(5): p. 905-909.
537. Ferrero, A., et al., *Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease*. *J Gastrointest Surg*, 2012. **16**(4): p. 806-14.
538. van Vledder, M.G., et al., *Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned?* *J Gastrointest Surg*, 2010. **14**(11): p. 1691-700.
539. Auer, R.C., et al., *Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy*. *Cancer*, 2010. **116**(6): p. 1502-9.
540. Tanaka, K., et al., *Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases*. *Ann Surg*, 2009. **250**(6): p. 935-42.

541. Fiorentini, G., et al., *Complete response of colorectal liver metastases after intra-arterial chemotherapy*. Tumori, 2008. **94**(4): p. 489-92.
542. Elias, D., et al., *Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(11): p. 3188-94.
543. Benoist, S., et al., *Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?* J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3939-45.
544. Elias, D., et al., *Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy*. J Surg Oncol, 2004. **86**(1): p. 4-9.
545. Ciliberto, D., *Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Oncology Reports, 2012. **27**: p. 1849 - 1856.
546. Zhu, G.-Q., *Systematic Review with network Meta-Analysis*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**.
547. Mitry, E., et al., *Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials*. J Clin Oncol, 2008. **26**(30): p. 4906-11.
548. Heinemann, V., et al., *A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2016. **67**: p. 11-20.
549. Cremolini, C., et al., *FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study*. Lancet Oncol, 2015. **16**(13): p. 1306-15.
550. Cremolini, C., et al., *BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis*. Ann Oncol, 2015. **26**(10): p. 2092-7.
551. Loupakis, F., et al., *FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2014. **50**(1): p. 57-63.
552. Kabbinavar, F.F., et al., *Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3697-705.
553. Cunningham, D., et al., *Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(11): p. 1077-85.
554. Souglakos, J., et al., *FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG)*. Br J Cancer, 2006. **94**(6): p. 798-805.
555. Falcone, A., et al., *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest*. J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1670-6.
556. Montagnani, F., *A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the firstline treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity*. Colorectal Disease, 2011. **13**: p. 846 - 854.
557. Loupakis, F., et al., *Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2014. **371**(17): p. 1609-18.
558. Gruenberger, T., et al., *Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial*. Ann Oncol, 2015. **26**(4): p. 702-8.
559. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2335-42.
560. Stathopoulos, G.P., et al., *Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study*. Oncology, 2010. **78**(5-6): p. 376-81.
561. Guan, Z.Z., et al., *Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial*. Chin J Cancer, 2011. **30**(10): p. 682-9.
562. Saltz, L.B., et al., *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 2013-9.
563. Passardi, A., et al., *Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial*. Ann Oncol, 2015. **26**(6): p. 1201-7.

564. Kabbinavar, F., et al., *Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(1): p. 60-5.
565. Tebbutt, N.C., et al., *Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(19): p. 3191-8.
566. Tol, J., et al., *Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(6): p. 563-72.
567. Hecht, J.R., et al., *A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 672-80.
568. Saltz, L., et al., *Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2012. **11**(2): p. 101-11.
569. Zhao, L., et al., *Meta-analysis comparing maintenance strategies with continuous therapy and complete chemotherapy-free interval strategies in the treatment of metastatic colorectal cancer*. Oncotarget, 2016. **7**(22): p. 33418-28.
570. Pereira, A.A., et al., *The impact of complete chemotherapy stop on the overall survival of patients with advanced colorectal cancer in first-line setting: A meta-analysis of randomized trials*. Acta Oncol, 2015. **54**(10): p. 1737-46.
571. Berry, S.R., et al., *Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Ann Oncol, 2015. **26**(3): p. 477-85.
572. Esin, E. and S. Yalcin, *Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review*. Cancer Treat Rev, 2016. **42**: p. 82-90.
573. Hegewisch-Becker, S., et al., *Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(13): p. 1355-69.
574. Simkens, L.H., et al., *Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group*. Lancet, 2015. **385**(9980): p. 1843-52.
575. Rothenberg, M.L., et al., *Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(11): p. 2059-69.
576. Rougier, P., et al., *Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer*. Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1407-12.
577. Cunningham, D., et al., *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer*. Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1413-8.
578. Mayer, R.J., et al., *Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(20): p. 1909-19.
579. Yoshino, T., et al., *TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(10): p. 993-1001.
580. Li, J., et al., *Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(6): p. 619-29.
581. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2013. **381**(9863): p. 303-12.
582. Agcaoglu, O., et al., *Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients*. World J Surg, 2013. **37**(6): p. 1333-9.
583. Sasaki, K., et al., *Combined resection and RFA in colorectal liver metastases: stratification of long-term outcomes*. J Surg Res, 2016. **206**(1): p. 182-189.
584. van Amerongen, M.J., et al., *Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation*. Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(4): p. 523-30.
585. Ruers, T., et al., *Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial*. J Natl Cancer Inst, 2017. **109**(9).
586. Hendlisz, A., et al., *Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy*. J Clin Oncol, 2010. **28**(23): p. 3687-94.

587. Turaga, K., et al., *Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(5): p. 1501-5.
588. Elias, D., et al., *Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. *Eur J Surg Oncol*, 2014. **40**(11): p. 1467-73.
589. van Oudheusden, T.R., et al., *Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review*. *Eur J Surg Oncol*, 2015. **41**(10): p. 1269-77.
590. Bruinvels, D.J., et al., *Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis*. *Ann Surg*, 1994. **219**(2): p. 174-82.
591. Rosen, M., et al., *Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis*. *Dis Colon Rectum*, 1998. **41**(9): p. 1116-26.
592. Kievit, J., *Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness*. *Eur J Surg Oncol*, 2000. **26**(4): p. 322-8.
593. Jeffery, G.M., B.E. Hickey, and P. Hider, *Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): p. CD002200.
594. Kievit, J., *Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat*. *Eur J Cancer*, 2002. **38**(7): p. 986-99.
595. Renehan, A.G., et al., *Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. *Bmj*, 2002. **324**(7341): p. 813.
596. Makela, J.T., S.O. Laitinen, and M.I. Kairaluoma, *Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial*. *Arch Surg*, 1995. **130**(10): p. 1062-7.
597. Ohlsson, B., et al., *Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up*. *Dis Colon Rectum*, 1995. **38**(6): p. 619-26.
598. Kjeldsen, B.J., et al., *A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer*. *Br J Surg*, 1997. **84**(5): p. 666-9.
599. Pietra, N., et al., *Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study*. *Dis Colon Rectum*, 1998. **41**(9): p. 1127-33.
600. Schoemaker, D., et al., *Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients*. *Gastroenterology*, 1998. **114**(1): p. 7-14.
601. Secco, G.B., et al., *Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial*. *Eur J Surg Oncol*, 2002. **28**(4): p. 418-23.
602. Macdonald, J.S., *Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons*. *Semin Oncol*, 1999. **26**(5): p. 556-60.
603. Duffy, M.J., et al., *Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines*. *Eur J Cancer*, 2003. **39**(6): p. 718-27.
604. Desch, C.E., et al., *Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(4): p. 1312.
605. Rocklin, M.S., C.A. Slomski, and A.L. Watne, *Postoperative surveillance of patients with carcinoma of the colon and rectum*. *Am Surg*, 1990. **56**(1): p. 22-7.
606. Safi, F. and H.G. Beyer, *The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma*. *Cancer Detect Prev*, 1993. **17**(3): p. 417-24.
607. Ahlquist, D.A., et al., *Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests*. *Jama*, 1993. **269**(10): p. 1262-7.
608. Berman, J.M., R.J. Cheung, and D.S. Weinberg, *Surveillance after colorectal cancer resection*. *Lancet*, 2000. **355**(9201): p. 395-9.
609. Hunerbein, M., et al., *The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer*. *Surgery*, 2001. **129**(2): p. 164-9.
610. Mitry, E., et al., *Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study*. *Gut*, 2010. **59**(10): p. 1383-8.
611. Desch, C.E., et al., *Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(33): p. 8512-9.
612. Chau, I., et al., *The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(8): p. 1420-9.
613. Jeffery, M., B.E. Hickey, and P.N. Hider, *Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD002200.

614. Sugarbaker, P.H., et al., *A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results*. *Surgery*, 1987. **102**(1): p. 79-87.
615. Wang, T., et al., *The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study*. *Gastrointest Endosc*, 2009. **69**(3 Pt 2): p. 609-15.
616. Rulyak, S.J., et al., *Outcome of follow-up colon examination among a population-based cohort of colorectal cancer patients*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. **5**(4): p. 470-6; quiz 407.
617. Rex, D.K., et al., *Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(6): p. 1865-71.
618. Bouvier, A.M., et al., *The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up*. *Eur J Cancer*, 2008. **44**(4): p. 522-7.
619. Sobhani, I., et al., *Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer*. *Br J Cancer*, 2008. **98**(5): p. 875-80.
620. Selvaggi, F., et al., *FDG-PET in the follow-up of recurrent colorectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2003. **5**(5): p. 496-500.
621. Meyerhardt, J.A., et al., *Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(25): p. 4109-15.
622. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3527-34.
623. Meyerhardt, J.A., et al., *Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3535-41.
624. Vasen, H.F., et al., *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)*. *Dis Colon Rectum*, 1991. **34**(5): p. 424-5.
625. Vasen, H.F., et al., *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC*. *Gastroenterology*, 1999. **116**(6): p. 1453-6.
626. Umar, A., et al., *Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(4): p. 261-8.
627. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].