

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Kurzversion 1.1 – August 2014

AWMF-Registernummer: 021/007OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Kurzversion	6
1.1. Herausgeber	6
1.2. Federführende Fachgesellschaft.....	6
1.3. Finanzierung der Leitlinie	6
1.4. Kontakt.....	6
1.5. Zitierweise	6
1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1	6
1.7. Besonderer Hinweis	7
1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
1.9. Verantwortlichkeiten	8
1.9.1. Autoren der Leitlinie	8
1.9.2. Methodische Begleitung.....	8
1.10. Verfügbare Dokumente zur Leitlinie und Implementierung.....	9
1.11. Verwendete Abkürzungen	10
2. Grundlagen der Methodik	12
2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford.....	12
2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung.....	14
2.3. Statements.....	14
2.4. Good Clinical Practice (GCP).....	14
2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	14
2.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	14
2.7. Redaktioneller Hinweis	16
3. Prävention asymptotische Bevölkerung	17
3.1. Lebensgewohnheiten.....	17
3.2. Ernährungsempfehlungen.....	17
3.3. Mikronährstoffe	18

3.4.	Medikamente	18
4.	Vorsorge/ Früherkennung asymptotische Bevölkerung.....	19
4.1.	Vorsorge-/ Früherkennungs- Alter.....	19
4.2.	Untersuchungsverfahren für die Darmkrebsfrüherkennung/-vorsorge.....	19
4.3.	Kosteneffektivität	21
5.	Risikogruppen	21
5.1.	Sporadisches kolorektales Karzinom.....	21
5.2.	Hereditäre kolorektale Karzinome.....	23
5.3.	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	28
5.4.	Anhang: Abbildungen und Tabellen des TK III.....	29
5.4.1.	Algorithmus: Genetische Diagnostik und Vorsorge.....	29
5.4.2.	Testalgorithmus Immunhistochemie / MSI zur Abklärung Mismatch-Reparatur-Defekt..	30
5.4.3.	Empfohlenes Krebsfrüherkennungsprogramm bei HNPCC	30
5.4.4.	Spigelman-Klassifikation	31
6.	Endoskopie: Durchführung und Polypenmanagement	32
6.1.	Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik von Polypen und kolorektalen Karzinomen	32
6.2.	Polypektomiedurchführung	32
6.3.	Histologische Untersuchung	33
6.4.	Vorgehen bei pT1-Karzinomen.....	33
6.5.	Polypenmanagement (Nachsorge).....	34
6.6.	Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen.....	34
7.	Präoperative Diagnostik und Chirurgie	35
7.1.	Einleitung.....	35
7.2.	Definition von Kolon- und Rektumkarzinomen	35
7.3.	Definition Interdisziplinäre Tumorkonferenz.....	35
7.4.	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik.....	36
7.5.	Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel.....	38

7.6.	Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel.....	41
7.7.	Sondersituationen	41
7.8.	Postoperative pathohistologische Diagnostik	43
7.9.	Psychoonkologische Aspekte.....	45
8.	Adjuvante und neoadjuvante Therapie.....	45
8.1.	Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms	45
8.2.	Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom	46
9.	Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation.....	47
9.1.	Primär resektable Leber- und/oder Lungenmetastasen	47
9.2.	Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete systemische Therapie.....	48
9.3.	Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie.....	49
9.4.	Chemotherapieprotokolle	49
9.5.	Vorgehen beim Lokalrezidiv oder bei nicht-hepatischer und nicht-pulmonaler Fernmetastasierung.....	50
10.	Nachsorge	50
10.1.	Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium I.....	50
10.2.	Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium II und III	50
10.3.	Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge	51
10.4.	Zeitlicher Ablauf der Nachsorge.....	52
10.5.	Altersbegrenzung der Nachsorge.....	52
10.6.	Sonderfälle.....	53
10.7.	Rehabilitation nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms	54
10.8.	Tertiärprävention	54
11.	Qualitätsindikatoren.....	55
12.	Anhang	57

12.1.	UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms.....	57
12.2.	Amsterdam Kriterien	58
12.3.	Revidierte Bethesda-Kriterien	58
13.	Abbildungsverzeichnis	59
14.	Tabellenverzeichnis.....	59
15.	Literaturverzeichnis.....	60

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 e.V.

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)



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

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 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand: TT.MM.JJJJ]

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

Juli 2014 Version 1.1: Redaktionelle Änderungen, Anpassungen der LoE der Empfehlungen 4.10, 4.11 und 4.12 an die Angaben in den Evidenztabelle, Korrektur der Tabelle zur Spigelman-Klassifikation, Ergänzung ‚programmierten‘ in Empfehlung 10.15..

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass 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 der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. 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.

1.9. Verantwortlichkeiten

1.9.1. Autoren der Leitlinie

C. Pox, S. Aretz, S. Bischoff, U. Graeven, M. Hass, P. Heußner, W. Hohenberger, A. Holstege, J. Hübner, F. Kolligs, M. Kreis, P. Lux, J. Ockenga, R. Porschen, S. Post, N. Rahner, A. Reinacher-Schick, J.F. Riemann, R. Sauer, A. Sieg, W. Scheppach, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, K. Schulmann, A. Tannapfel, W. Schmiegel

1.9.2. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Prof. Dr. Ina Kopp (AWMF), Marburg
- Dr. Markus Follmann, MPH MSc (DKG), Berlin

1.10. 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:

- AWMF (www.leitlinien.net)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>)
- Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_1levidenzbasiert,120884.html)
- Deutsche Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)
- Beteiligte Fachgesellschaften (z. B. <http://www.dgvs.de/508.php>)

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

- Leitlinienreport
- Übersetzung (englisch)
- Patientenleitlinie
- Externer Evidenzbericht

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.

1.11. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AFAP	Attenuierte FAP
AHB	Anschlussheilbehandlung
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CT	Computer Tomographie
CTC	CT-Kolonographie
CU	Colitis Ulcerosa
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FOBT	Fäkaler Okkultur Blut Test
HNPCC	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)

Abkürzung	Erläuterung
MSS	Mikrosatellitenstabilität
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OL	Leitstelle Onkologie der DKG
OR	Odds Ratio
PCI	Peritoneal cancer index
PET	Positron Emission Tomography
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RFA	Radiofrequenzablation
RR	Relatives Risiko
SIRT	Selective Internal Radiation Therapy
SR	Systematische Übersichtsarbeit
WHO	Weltgesundheitsorganisation

2. Grundlagen der Methodik

Das methodische Vorgehen richtete sich nach dem AWMF Regelwerk (<http://www.awmf-leitlinien.de>) und ist im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (siehe z. B. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) dargelegt.

2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 1 aufgeführte 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 1: 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
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	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

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		on split-sample only			
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt. Am Ende dieses Gruppenprozesses wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe Kapitel 2.1) der zugrunde liegenden 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 2), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

2.3. 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 Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.4. Good Clinical Practice (GCP)

Als 'Good Clinical Practice (GCP)' 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 der GCPs wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 2.

2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die 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 vor (siehe Leitlinienreport unter (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>)). Die Relevanz des Themas wurde bei Veranstaltungen und per E-Mail wiederholt dargelegt. Das Formblatt (siehe Leitlinienreport) beinhaltet die eigene Bewertung, ob durch die jeweiligen Interessenkonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist. Die Inhalte der Interessenkonflikterklärungen sind im Leitlinienreport tabellarisch dargestellt. Die Erklärungen sind von den Leitlinienkoordinatoren geprüft worden. Die Berater- und Gutachtertätigkeiten vieler Mandatsträger bei diversen Firmen gab Anlass zur Diskussion. Da sich die vorliegende Leitlinienaktualisierung jedoch nicht auf die Themenkomplexe bezieht, welche medikamentöse Behandlungen beinhalten, wurden genannte Tätigkeiten nicht als möglicher Interessenkonflikt gewertet.

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

Weitere Ausschlüsse von Mandatsträgern aufgrund der Selbsterklärungen erfolgten nicht.

Die Gefahr der Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde 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.

2.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der 2011/ 2012 überarbeiteten Themenkomplexe I, II, III, V und VIII bzw. Kapitel 3, 4, 5, 7, 10 wird auf 5 Jahre geschätzt, sie werden spätestens 2017 einer erneuten Revision unterzogen. Die Aktualisierung der verbleibenden Themenkomplexe IV, VI und VII bzw. Kapitel 6, 8, 9 ist für 2014 vorgesehen.

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

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

Leitlinienkoordination: Dr. Christian P. Pox

Leitliniensekretariat:
Medizinische Klinik der Ruhr-Universität Bochum
Knappschafts Krankenhaus
In der Schornau 23-25
44892 Bochum
Meduni-kkh@rub.de

2.7. Redaktioneller Hinweis

Die aktuelle Überarbeitung betrifft die Themenkomplexe I, II, III, V und VIII bzw. Kapitel 3, 4, 5, 7 und 10 sowie einzelne Abschnitte aus 6, 8 und 9. In den Empfehlungskästen sind die Empfehlungen, die in 2007/2008 letztmalig überarbeitet wurden, mit einer Klammer bei der Nummerierung gekennzeichnet.

Bei den 2012/2013 überarbeiteten Kapiteln stehen die Literaturhinweise in den Empfehlungskästen. Bei den 2007/2008 aktualisierten Kapiteln sind die Referenzen dem Hintergrundtexten in der Langversion zu entnehmen.

3. Prävention asymptotische Bevölkerung

3.1. Lebensgewohnheiten

Nr.	Empfehlung/ Statement	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.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
3.4.	Eine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des KRK-Risikos kann derzeit nicht gegeben werden.	ST	2b	[26-32]
3.5.	Es sollten die allgemeinen Ernährungsempfehlungen der DGE befolgt werden.	GCP		
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.	ST	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.	GCP		
3.11.	Trotz der nicht eindeutigen Datenlage zur Prävention des KRK sollten Obst und Gemüse vermehrt konsumiert werden (5 Portionen am Tag).	GCP		

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
3.12.	Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Nahrungszubereitung oder Nahrungsfettkomponenten und KRK-Risiko.		GCP	
3.13.	Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Acrylamid und KRK-Risiko.	ST	2b	[50-53]

3.3. Mikronährstoffe

Nr.	Empfehlung/ Statement	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. Diese Angaben gelten 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.	Empfehlung/ Statement	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 KRK eingesetzt werden.	B	2b	[72]

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
3.0.	Acetylsalicylsäure soll nicht zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms in der asymptomatischen Bevölkerung eingenommen werden.	A	2a	[73-76]
3.0.	Eine Hormontherapie ¹ zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms bei Frauen soll nicht gegeben werden.	A	1a	[77, 78]

4. Vorsorge/ Früherkennung asymptotische Bevölkerung

4.1. Vorsorge-/ Früherkennungs- Alter

Nr.	Empfehlung/ Statement	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.		GCP	

4.2. Untersuchungsverfahren für die Darmkrebsfrüherkennung/-vorsorge²

Nr.	Empfehlung/ Statement	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 [79] 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	[80-96]

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

²Prof. Schmiegel hat sich aufgrund eines möglichen Interessenskonfliktes bei den Abstimmungen zum FOBT/iFOBT, genetischer Stuhltests und M2-PK enthalten (siehe Leitlinienreport).

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
4.3.	Eine qualitätsgesicherte Sigmoidoskopie sollte Personen, die die Koloskopie als Vorsorge-/ Früherkennungsmaßnahme ablehnen, angeboten werden.	B	2b	[97]
4.4.	Zur möglichen Detektion proximaler Karzinome sollte zusätzlich zur Sigmoidoskopie eine jährliche FOBT-Durchführung erfolgen.	B	3b	[85, 88, 98-105]
4.5.	Die Kapsel-Koloskopie sollte nicht für die Darmkrebs-Vorsorge-/Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden.	B	4	[106-112]
4.6.	Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT jährlich durchgeführt werden.	GCP		
4.7. (2008)	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	[113]
4.9. (2008)	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	[114-123]
4.11.	Stuhluntersuchungen auf DNA-Veränderungen sollten nicht für die Darmkrebs-Vorsorge-/Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden.	B	3b	[124-129]
4.12.	Der M2-PK Stuhltest sollte nicht für die Darmkrebsvorsorge-/Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden.	B	4	[130, 131]
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.	Empfehlung/ Statement	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).			GCP

5. Risikogruppen

5.1. Sporadisches kolorektales Karzinom

Nr.	Empfehlung/ Statement	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]
5.3.	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]
5.4. (2008)	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.			GCP
5.6.	Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention (diätetische Maßnahmen, Chemoprävention) im Vergleich zur Normalbevölkerung kann aufgrund der widersprüchlichen Datenlage für die genannten Risikogruppen nicht gegeben werden.	ST	1b	[160-163]

Nr.	Empfehlung/ Statement	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.		GCP	
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.		GCP	
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.		GCP	
5.10.	Wenn das Tumorgewebe eine Mikrosatellitenstabilität (MSS) oder eine niedriggradige MSI-L zeigt, sollte das Intervall 3-5 Jahre betragen.		GCP	
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 6.5.		GCP	

5.2. Hereditäre kolorektale Karzinome

Nr.	Empfehlung/ Statement	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.		GCP	
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.		GCP	
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.		GCP	
5.15.	Die Feststellung, ob bei einem Patienten die Bethesda- oder Amsterdam-Kriterien für HNPCC erfüllt sind, soll anamnestisch durch die behandelnden Ärzte erfolgen.		GCP	
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.		GCP	
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.		GCP	
5.18. (2008)	Patienten mit unbehandelter FAP entwickeln nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom.	ST	2a	[164]

Nr.	Empfehlung/ Statement	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]
5.20.	Die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP) ist die wichtigste Differentialdiagnose der FAP. Der Phänotyp entspricht meist dem einer AFAP; auch bei der MAP ist das Lebenszeitrisko 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]
5.21.	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. (2008)	Wenn die krankheitsverursachende Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, gelten die allgemeinen Krebsvorsorgemaßnahmen.	ST	1c	
5.23.	HNPCC-Patienten und Risikopersonen sollen in der Regel ab dem 25. Lebensjahr jährlich koloskopiert werden.	GCP		
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.	GCP		
5.26.	Bei HNPCC-Patienten und Risikopersonen mit HNPCC sollte ab dem 35. Lebensjahr zusätzlich regelmäßig eine ÖGD durchgeführt werden.	GCP		
5.27.	Eine medikamentöse Prävention bei HNPCC sollte nicht durchgeführt werden.	B	2b	[188, 189]

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
5.28.	Eine prophylaktische Kolektomie bzw. Proktokolektomie bei HNPCC-Mutationsträgern soll nicht durchgeführt werden. Eine subtotale Kolektomie bei Karzinom sollte nicht generell durchgeführt, aber individuell mit dem Patienten besprochen werden.		GCP	
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	[190-195]
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.		GCP	
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 zugrunde liegende APC-Keimbahnmutation in der Familie identifiziert werden konnte.	B	4	[96, 196]
5.32. (2008)	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	
5.33.	Risikopersonen, bei denen die Mutation bestätigt oder nicht ausgeschlossen werden konnte, sollen ab dem 10. Lebensjahr jährlich rektosigmoidoskopiert werden. Bei Nachweis von Adenomen soll eine komplette Koloskopie erfolgen und bis zur Proktokolektomie jährlich wiederholt werden (s.u.).	A	4	[140, 196, 197] [96]
5.34.	Patienten mit klassischer FAP sollten prophylaktisch und unabhängig vom Ergebnis der molekulargenetischen Testung – wann immer möglich kontinenserhaltend – proktokolektomiert werden, wenn vertretbar erst nach Abschluss der Pubertät.	B	1c	[172, 198-203]
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.		GCP	

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
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-fernmetastasiertem Karzinom besteht eine Indikation zur operativen Resektion.		GCP	
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.		GCP	
5.38.	Eine jährliche Sonographie der Schilddrüse kann ab dem 15. Lebensjahr bei weiblichen FAP-Patienten durchgeführt werden.		GCP	
5.39.	Eine medikamentöse Behandlung von Adenomen im unteren und oberen Gastrointestinaltrakt sollte nicht generell empfohlen werden.	B	2b	[204-212]
5.40. (2008)	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, 213-216]
5.41. (2008)	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	[214-216]
5.42.	Eine Testung im MUTYH-Gen soll bei Patienten durchgeführt werden, bei denen klinisch eine attenuierte adenomatöse Polyposis besteht und keine krankheitsverursachende Mutation im APC-Gen nachgewiesen wurde.		GCP	
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.		GCP	

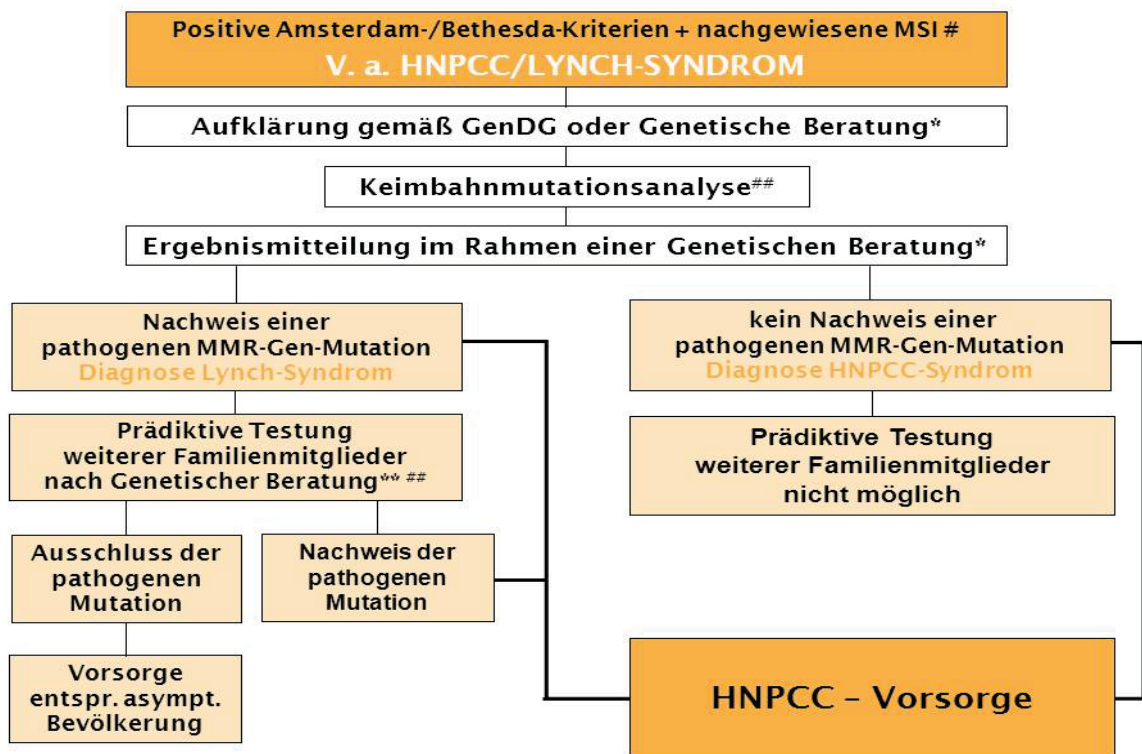
Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
5.44.	Werden beide MUTYH-Mutationen des Indexpatienten bei seinen Geschwistern ausgeschlossen, ist eine gesonderte Vorsorge bei diesen nicht mehr notwendig.		GCP	
5.45.	Für Verwandte eines MAP-Patienten, bei denen lediglich eine der beim Indexpatienten nachgewiesenen MUTYH-Mutationen vorliegt (heterozygote Anlageträger), werden Vorsorgeuntersuchungen wie bei erstgradig Verwandten eines Patienten mit sporadischem KRK empfohlen (siehe Empfehlungen 5.1. bis 5.11.).		GCP	
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>		GCP	
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, 217-247]
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.		GCP	

5.3. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Nr.	Empfehlung/ Statement	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.		GCP	
5.50.	Da die colitisassoziierte Kolonkarzinommortalität durch eine endoskopische Überwachung gesenkt werden kann, sollen regelmäßige Überwachungskoloskopien erfolgen.	A	3a	[248, 249]
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	[250]
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	[251, 252]
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	[253, 254]
5.54.	Nach subtotaler Kolektomie sollen in Analogie die gleichen endoskopischen Überwachungsstrategien wie bei einer CU ohne Resektion erfolgen.	A	4	[255]

5.4. Anhang: Abbildungen und Tabellen des TK III

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.

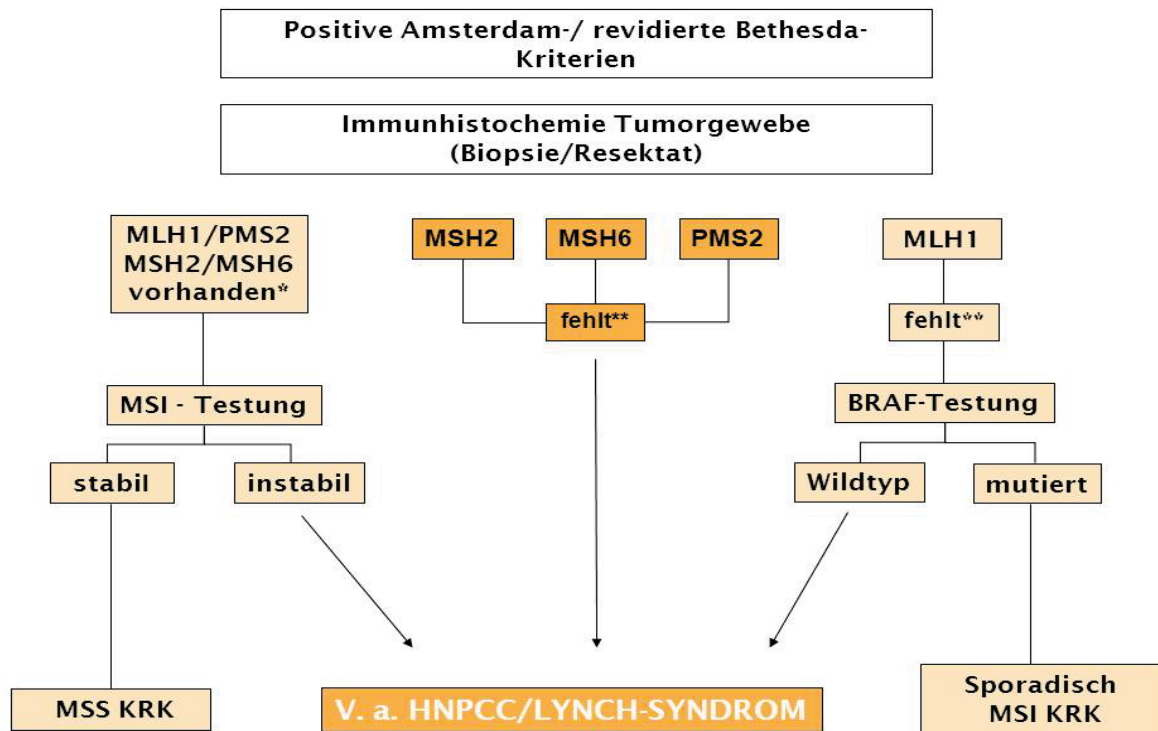
** Eine prädiktive genetische Keimbahndiagnostik bei asymptomatischen Individuen darf gemäß GenDG nur nach einer genetischen Beratung erfolgen. Die Ergebnismitteilung muß gemäß GenDG ebenfalls im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen.

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 3: 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 4: Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis nach der Spigelman-Klassifikation (modifiziert nach [256])

	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.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
6.1. (2008)	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
6.2. (2008)	Bei inkompletter Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors kann präoperativ zusätzlich eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen. Postoperativ soll eine komplette Koloskopie erfolgen	A	4
6.3. (2008)	Bei inkompletter Koloskopie infolge anderer Ursachen (z. B. Adhäsionen) sollte eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen.	B	4
6.4. (2008)	Bei positivem FOBT-Test, bei Tumorverdacht oder sigmoidoskopischem Nachweis eines neoplastischen Polypen soll eine vollständige Koloskopie durchgeführt werden.	A	2b
6.5. (2008)	Eine Chromoendoskopie kann bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und HNPCC zur besseren Erkennung von neoplastischen Läsionen eingesetzt werden. Sie kann darüber hinaus zur besseren Abgrenzung flacher und eingesenkter Läsionen vor endoskopischer Therapie verwendet werden.	0	1b
6.6. (2008)	Die Durchführung der Zoomendoskopie zur Klassifikation des „pit-pattern“ Musters ist derzeit kein Standardverfahren.	0	2b

6.2. Polypektomiedurchführung

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
6.7. (2008)	Polypen sollen unter Angabe der Lokalisation entfernt und geborgen werden. Die Polypektomie kann bei multiplen Polypen ggf. mehrzeitig erfolgen.	A	1c
6.8. (2008)	Um eine repräsentative histologische Aussage zu erhalten und zur definitiven Therapie, sollen Polypen > 5 mm vollständig durch Schlingenektomie entfernt werden. Polypen ≤5 mm sollten generell mit der Zange komplett entfernt werden. Grundsätzlich sollen diagnostische Koloskopien nur dann durchgeführt werden, wenn in gleicher Sitzung die Möglichkeit zur Schlingenektomie besteht.	A	3b

6.3. Histologische Untersuchung

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
6.9. (2008)	Die histologische Untersuchung jedes Polypen ist obligat. Die histologische Befundung der Polypen erfolgt entsprechend der WHO-Kriterien [257] mit einer Aussage zur Vollständigkeit der Abtragung. Konventionelle Adenome werden klassifiziert nach histologischem Wachstumstyp (tubulär, tubulovillös und villös) und dem Grad der intraepithelialen Neoplasie (niedrig- und hochgradige intraepitheliale Neoplasie); serratierte Läsionen werden unterteilt in hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, gemischte Polypen (mit Angabe des IEN-Grades) und traditionelle serratierte Adenome (mit Angabe des IEN-Grades) [258, 259].	A	3b
6.10. (2008)	Bei Karzinomnachweis soll der histologische Befund folgende Merkmale enthalten [260]: <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	2b
6.11. (2008)	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 Lymphgefäßeinbrüche (L1)) erfolgen.	A	2b

6.4. Vorgehen bei pT1-Karzinomen

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
6.12. (2008)	Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein pT1-Karzinom, soll auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden, wenn es sich um eine Low-risk Situation bei histologisch karzinomfreier Polypenbasis (R0) handelt [261-264]. In der High-risk Situation ist die radikale chirurgische Behandlung erforderlich, auch wenn die Läsion komplett entfernt wurde.	A	3a
6.13. (2008)	Bei inkompletter Abtragung eines Low-risk pT1 Karzinomes soll eine komplette endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung erfolgen [265]. Wenn eine R0-Situation nicht erreichbar ist oder Zweifel am Vorliegen einer pT1-Situation bestehen, so ist die onkologisch-chirurgische Resektion erforderlich.	A	3a
6.14. (2008)	Die endoskopische lokale Nachsorge soll nach kompletter Entfernung (R0) von Low-risk (pT1, low grade (G1, G2, L0)) Karzinomen nach einem halben Jahr und nach zwei Jahren erfolgen.	A	4

6.5. Polypenmanagement (Nachsorge)

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
6.15. (2008)	Nach Abtragung kleiner einzelner nicht neoplastischer Polypen besteht keine Notwendigkeit einer endoskopischen Nachsorge.	B	3b
6.16. (2008)	Nach kompletter Abtragung neoplastischer Polypen (Adenome) ist eine Kontrollendoskopie erforderlich. Der Zeitpunkt der Kontrollkoloskopie sollte von Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome abhängig gemacht werden. Bei Patienten mit 1 oder 2 Adenomen <1 cm ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie ist eine Kontrollkoloskopie nach 5 Jahren ausreichend.	B	2b
6.17. (2008)	Bei Patienten mit 3-10 Adenomen, oder mindestens einem Adenom, das 1 cm oder größer ist, oder einem Adenom mit villöser Histologie sollte die erste Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.	B	1b
6.18. (2008)	Bei Patienten mit Adenom mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie und histologisch bestätigter vollständiger Abtragung ist eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren ausreichend.	B	1b
6.19. (2008)	Bei histologisch nicht bestätigter vollständiger Abtragung muss auch bei makroskopisch kompletter Abtragung eine zeitnahe (2-6 Monate) Kontrolle erfolgen.	B	3b
6.20. (2008)	Bei Nachweis von mehr als 10 Adenomen sollte das Kontrollintervall kürzer als 3 Jahre sein und unter Berücksichtigung individueller Kriterien (Familienanamnese) festgelegt werden.	B	3b
6.21. (2008)	Nach Abtragung großer, flacher oder sessiler Adenome in Piecemeal-Technik muss eine kurzfristige Kontrolle der Abtragungsstelle nach 2-6 Monaten erfolgen.	B	3b
6.22. (2008)	Nach unauffälliger Kontrollendoskopie sind weitere Kontrollen in 5-jährigen Abständen angezeigt. Nach kompletter Abtragung eines traditionellen serratierten Adenoms, eines gemischten Schleimhautpolypen oder eines sessilen serratierten Adenoms sollte aufgrund des potentiell erhöhten Karzinomrisikos unabhängig vom IEN-Grad eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen.	B	4

6.6. Medikamentöse Sekundärprävention bei Adenomen

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
6.23. (2008)	Eine medikamentöse Sekundärprophylaxe nach Polypektomie sollte derzeit außerhalb von Studien nicht erfolgen.	B	1b

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 [266, 267] 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 [268].

Dem gegenüber gelten in den USA [269, 270] als Kolonkarzinome Tumoren, die mehr als 12 cm und als Rektumkarzinome Tumoren, die 12 cm und weniger von der Linea anocutanea entfernt sind. Begründet wird dies mit der deutlich höheren Lokalrezidivrate bei Tumoren unterhalb von 12 cm [271].

7.3. Definition Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Nr.	Empfehlung/ Statement	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.</p> <p>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 		GCP	

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

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
7.2. (2008)	Folgende Untersuchungen sollten obligater Bestandteil der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik beim kolorektalen Karzinom sein:			
	<ul style="list-style-type: none"> digital-rektale Untersuchung 	B	5	[272-274]
	<ul style="list-style-type: none"> komplette Koloskopie mit Biopsie 	A	4	[272-274]
7.3. (2008)	Bei inkompletter Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Tumors kann präoperativ zusätzlich eine CT- oder MR-Kolonografie erfolgen. Postoperativ soll eine komplette Koloskopie erfolgen.	A	3b	[272-274]
		0	4	[275]
7.4. (2008)	Bei inkompletter Koloskopie infolge anderer Ursachen (z. B. Adhäsionen) sollte eine CT- oder MR-Kolonografie erfolgen.	B	4	[275]
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.		GCP	

Nr.	Empfehlung/ Statement	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).			GCP
7.7.	Die PET/PET-CT hat keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms.	ST	2b	[276-291]
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	[292, 293]
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	[294-296]
7.10.	Der CEA-Wert sollte präoperativ bestimmt werden.			GCP
7.11.	CA 19-9 erhöht die Aussagefähigkeit bezüglich des Vorliegens eines Rezidivs im Vergleich zu einer alleinigen CEA-Wert-Bestimmung nicht.			GCP
7.12.	Die Bedeutung von CA 125 zur Diagnose von Ovarialmetastasen und als Verlaufsparemeter zur weiteren Behandlung einer nachgewiesenen Peritonealkarzinose ist derzeit unklar.			GCP
7.13.	Beim Rektumkarzinom sollte die starre Rektoskopie mit Höhenangabe des Tumorunterrandes obligater Bestandteil der präoperativen Diagnostik sein.			GCP
7.14.	Zum lokalen Staging eines Rektumkarzinoms sollte vorzugsweise ein MRT, im Falle eines mutmaßlichen T1-Karzinoms eine Endosonographie, durchgeführt werden.	B	2b	[297-305]
7.15.	Für T1-Karzinome ist das CT nicht geeignet.	ST	3	[297-305]
7.16.	Die Wertigkeit aller bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ist mit erheblicher diagnostischer Unsicherheit behaftet.	ST	2b	[299, 300]
7.17.	Die Befundbeschreibung soll eine Aussage über den Abstand zur mesorektalen Faszie beinhalten.			GCP
7.18.	Folgende Untersuchungen können im Einzelfall nützlich sein:			

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
(2008)	• Sphinktermanometrie	0	4	
	• Gynäkologische Untersuchung			GCP
	• Zystoskopie			GCP

7.5. Chirurgische Therapie mit kurativem Ziel

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
7.19.	Eine intraoperative Inspektion und, bei offener Operation, die Palpation der Leber sollte in jedem Fall, d.h. auch bei unauffälligem präoperativen Staging, erfolgen. Bei suffizienter präoperativer Diagnostik rechtfertigt der diagnostische Zugewinn nicht den Aufwand einer intraoperativen Sonographie zur Suche nach weiteren Metastasen.			GCP
7.20.	Sofern durch die Bildgebung keine eindeutige diagnostische Zuordnung von unklaren Leberläsionen getroffen werden kann, sollte eine histologische Sicherung erfolgen.			GCP
7.21.	Die Sentinel-Node-Biopsie (Wächterlymphknoten-Exzision) hat keinen Stellenwert beim kolorektalen Karzinom.			GCP
7.22.	Die chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms sollte die komplette mesokolische Exzision beinhalten.			GCP
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	[306-308]
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	[309, 310]
7.25.	Eine LITT zur Behandlung von Lebermetastasen bei KRK sollte nur innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.	B	4	[311, 312]
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	[313-316]

Nr.	Empfehlung/ Statement	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	[317-322]
7.28. (2008)	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	[323-325]
7.29. (2008)	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	[326-330]
7.30. (2013)	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	[331, 332]
7.31.	Bei der Rekonstruktion nach tiefer anteriorer Resektion soll wegen der besseren funktionellen Ergebnisse in der Regel (wenn anatomisch machbar) keine gerade colo-anale Anastomose angelegt werden.	A	1a	[333]
7.32.	Von den verschiedenen Rekonstruktions-Formen sind die Vorteile im funktionellen Ergebnis des Kolon-J-Pouches am besten belegt.	ST	1a	[333, 334]
7.33.	Unter funktionellen Gesichtspunkten ist die transverse Koloplastie dem Kolon-J-Pouch unterlegen.	ST	1b	[334, 335]
7.34.	Möglicherweise ist die Seit-zu-End-Anastomose dem Kolon-J-Pouch ebenbürtig.	ST	2a	[336]
7.35.	Durch die neoadjuvante RCT und entsprechende Remission kann u. U. trotz primär nicht für möglich gehaltenen Sphinktererhaltes eine Schließmuskel erhaltende Rektumresektion möglich werden. Deshalb sollte diesbezüglich frühestens 6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie eine Reevaluation stattfinden.		GCP	
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		GCP	

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
	gründliche Aufklärung über die noch unzureichende Validierung dieses Vorgehens und die Bereitschaft des Patienten, sich einer sehr engmaschigen mindestens 5-jährigen Nachsorge zu unterziehen.			
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	[337-339]
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.	0	3b	[340]
7.39.	Bei der radikalen Operation des Rektumkarzinoms mit TME und tiefer Anastomose soll ein temporäres Deviations-Stoma vorgeschaltet werden.		GCP	
7.40.	Als Deviationsstoma sind Kolostoma und Ileostoma gleichwertig.		GCP	
7.41.	Die Stomaanlage soll möglichst frühzeitig vor der Operation mit dem Patienten besprochen und geplant werden.		GCP	
7.42.	Die Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden.		GCP	
7.43.	Die Ileostomie sollte prominent angelegt werden (> 1 cm). Die Kolostomie sollte leicht erhaben angelegt werden.		GCP	
7.44. (2008)	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	[341-344]
7.45. (2008)	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 Kapitel 6.4.)	B	3b	[345, 346]

7.6. Laparoskopische Chirurgie

Nr.	Empfehlung/ Statement	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. ³	A	1a	[347-351]
7.47.	Die Qualität des Präparates soll durch den Pathologen dokumentiert werden.		GCP	
7.48.	Neuere Operationsverfahren (z.B. Robotik, NOTES) können wegen unzureichender Daten außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.		GCP	

7.7. Sondersituationen

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
7.49.	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: <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 im Rahmen von Studien sollte bevorzugt werden.	0	2a	[352-355]
7.50.	Die simultane Resektion von Lebermetastasen beeinflusst wahrscheinlich das Langzeitüberleben im Vergleich zu einem zweizeitigen Vorgehen bei geeigneter Selektion der Patienten nicht.		GCP	
7.51.	Die simultane Lebermetastasenresektion kann bei entsprechender Komorbidität oder höherem Lebensalter (>70 Jahre) zu einer höheren postoperativen Letalität führen.		GCP	
7.52.	Bei multiplen synchronen Lebermetastasen sollte ein zweizeitiges und multimodales Vorgehen gewählt werden.		GCP	

³ Das „kann“ im Empfehlungstext steht nicht im Widerspruch zum Empfehlungsgrad A, da sich dieser auf die Gleichwertigkeit der Verfahren bezieht.

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
7.53.	Bei Patienten im Stadium IV mit ausgedehnter Lebermetastasierung („Metastasenleber“) und asymptomatischem Primärtumor (keine Stenosesymptomatik, keine transfusionspflichtigen Blutungen) kann ohne Resektion des Primärtumors primär eine Chemotherapie durchgeführt werden.	0	4	[356, 357]
7.54.	Eine prophylaktische Kolektomie bzw. Proktokolektomie bei HNPCC-Mutationsträgern soll nicht durchgeführt werden. Eine subtotalen Kolektomie bei Karzinom sollte nicht generell durchgeführt, aber individuell mit dem Patienten besprochen werden.	GCP		
7.55. (2008)	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 Empfehlungen 5.23. bis 5.26.)	A	2a	[190-195]
7.56. (2008)	Die Regeloperation bei FAP-Patienten ist die restaurative Proktokolektomie mit Dünndarm-Pouch und Lymphknotendissektion entsprechend der Lokalisation des Karzinoms mit den sich hieraus ergebenden Behandlungserfordernissen (z. B. radikuläre Gefäßdurchtrennung, totale mesorektale Exzision). In Abhängigkeit von einer eventuellen Sphinkterinsuffizienz oder nicht kurablen Tumorerkrankungen kann auch eine Proktokolektomie oder eine limitierte Resektion durchgeführt werden. Bei einer attenuierten FAP mit diskretem Rektumbefall ist eine Ileorektostomie zu empfehlen. (siehe Empfehlungen 5.34. und 5.40.)	B	3b	[358]
7.57. (2008)	Die Regeloperation stellt die restaurative Prokto-Kolektomie mit Dünndarm-Pouch dar, falls aus onkologischen und funktionellen Gründen sinnvoll.	ST	3b	[257, 359-372]

7.8. Postoperative pathohistologische Diagnostik

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
7.58. (2008)	<p>Folgende Angaben durch den Pathologen sind erforderlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumortyp nach WHO-Klassifikation • Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation) • Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation) • Anzahl der untersuchten Lymphknoten • Mindestanzahl der zu untersuchenden Lymphknoten:12 • Grading • Abstand von den Resektionsrändern (beim Rektumkarzinom auch circumferentiell) - • R-Klassifikation 	A A A A A A A	1c 1c 1c 2a 2a 2a 1c	Für alle Angaben: [257, 359-372]
7.59. (2008)	Die Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität erfolgt fakultativ bei V.a. Vorliegen eines HNPCC.			GCP
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.			GCP
7.61.	12 und mehr Lymphknoten sollen entfernt und untersucht werden.			GCP
7.62.	Das Verhältnis von untersuchten zu befallenen Lymphknoten sollte angegeben werden.			GCP
7.63.	<p>Je größer die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten, desto besser ist die Prognose der Patienten mit KRK im UICC-Stadium II und III.</p> <p>Die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten kann als Surrogatmarker für Behandlungsqualität gelten.</p> <p>Die Größe des Lymphknotens korreliert nicht mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastase.</p>			GCP

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
7.64.	<p>Analog der Qualitätsbewertung von Resektaten beim Rektumkarzinom sollte auch beim Kolonkarzinom die Qualität des Resektates folgendermaßen kategorisiert werden:</p> <p>Grad 1 (gut): Mesokolische Schicht erhalten</p> <p>Grad 2 (moderat): Oberflächeneinrisse</p> <p>Grad 3 (schlecht): Einrisse reichen bis auf die Muscularis propria oder Tumor</p> <p>Diese Bewertungen sind vom Pathologen vorzunehmen.</p>		GCP	
7.65.	<p>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.</p>		GCP	
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:</p> <p>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. [373]</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>		GCP	

7.9. Psychoonkologische Aspekte

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
7.67.	Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in das Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.	B	1b	[374-401]
7.68.	Alle Patienten sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.	GCP		

8. Adjuvante und neoadjuvante Therapie

8.1. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
8.1. (2008)	Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht, allgemeine Kontraindikationen (s.o.) sind zu berücksichtigen.	A	1
8.2. (2008)	Bei Patienten mit einem R0 resezierten Kolonkarzinom im Stadium III ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert.	A	1a
8.3. (2008)	Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	0	1b
8.4. (2008)	Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	B	3
8.5. (2008)	Zusätzliche Parameter (z. B. CEA-Spiegel, Differenzierungsgrad, 18q Verlust, isolierte Tumorzellen in Lymphknoten oder im Knochenmark, Mikrosatelliten-Status, DNA-Ploidie und TS/p53 Expression, Lymph- und Blutgefäßinvasion) sollen momentan nicht zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie benutzt werden.	A	4
8.6. (2008)	Für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III soll eine Oxaliplatin-haltige Therapie eingesetzt werden.	A	1
8.7. (2008)	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	1
8.8. (2008)	Sollte bei Patienten mit Stadium II Tumoren eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, können Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden.	0	1

8.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
8.9. (2008)	Im Stadium I ist eine perioperative Therapie nicht indiziert.	A	5
8.10. (2008)	Im UICC-Stadium II und III ist die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert. Eine Sondersituation besteht bei cT1/2-Karzinomen mit fraglichem Lymphknotenbefall; hier ist auch die primäre Operation (mit ggf. adjuvanter Radiochemotherapie bei pN+) eine mögliche Behandlungsoption.	A	1b
8.11. (2008)	Der Stellenwert der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms im oberen Drittel wird kontrovers diskutiert. Es kann eine adjuvante Therapie wie beim Kolonkarzinom oder eine perioperative Radio(chemo-)therapie wie beim Rektumkarzinom durchgeführt werden.	0	3a
8.12. (2008)	In Situationen, in denen ein Downsizing angestrebt wird (T4-Tumore, nicht ausreichender Sicherheitsabstand im Dünnschicht-MRT zur mesorektalen Faszie - Abstand 1 mm oder weniger - oder erwünschter Sphinktererhalt bei Tumoren im unteren Drittel), soll der präoperativen Radiochemotherapie der Vorzug vor einer Kurzzeit-Radiotherapie gegeben werden. Bei cT3-Tumoren oder cN+ Tumoren, bei denen kein Downsizing angestrebt wird, kann die präoperative Therapie entweder als Radiochemotherapie oder als Kurzzeitbestrahlung erfolgen..	A	3b
8.13. (2008)	Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll eine 5-Fluorouracil-Monochemotherapie mit oder ohne Folinsäure beinhalten.	A	1b
8.14. (2008)	Im Stadium I ist nach R0-Resektion eine adjuvante Therapie nicht indiziert.	A	1b
8.15. (2008)	Bei Patienten im UICC-Stadium II und III, die keine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erhalten haben, soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen.	A	1b
8.16. (2008)	Nach R1-Resektion oder intraoperativem Tumoreinriss sollte postoperativ radiochemotherapiert werden, falls keine neoadjuvante Radio(chemo)therapie vorangegangen ist.	B	4
8.17. (2008)	Die adjuvante Therapie sollte 4-6 Wochen nach der Operation beginnen.	B	3a
8.18. (2008)	Die Strahlentherapie kann zeitgleich zum 1. und 2. Chemotherapiezyklus oder zum 3. und 4. Zyklus erfolgen.	0	2a
8.19. (2008)	Die Strahlentherapie soll mit einer 5-FU-Monochemotherapie kombiniert werden.	A	1b

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
8.20. (2008)	Standard für die adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms ist die kombinierte Radiochemotherapie. Eine Indikation für eine alleinige (adjuvante) Chemo- oder Radiotherapie beim Rektumkarzinom besteht nicht. Eine Ausnahme stellt nur die Kontraindikation gegen eine der beiden Therapieformen dar.	A	1a
8.21. (2008)	Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom postoperativen Tumorstadium (also auch bei kompletter Remission oder UICC-Stadium I und II) indiziert.	A	1b
8.22. (2008)	Die adjuvante Chemotherapie sollte entweder als 5-FU Monotherapie oder als Kombination aus 5-FU/Folinsäure durchgeführt werden.	B	1b

9. Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation

9.1. Primär resektable Leber- und/oder Lungenmetastasen

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
9.1. (2008)	Resektale Lungenmetastasen sollen reseziert werden.	A	3a
9.2. (2008)	Auf die Leber beschränkte R0-resektale Metastasen sollen reseziert werden.	A	3b
9.3. (2008)	Die Resektabilität von Metastasen soll durch einen in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen beurteilt werden.	GCP	
9.4.	Eine PET-CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms durchgeführt werden.	0	2b
9.5.	Eine PET-CT sollte nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie durchgeführt werden, da die Sensitivität deutlich reduziert ist.	B	2b
9.6. (2008)	Eine neoadjuvante systemische Therapie resektabler Lebermetastasen kann in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden.	0	3
9.7. (2008)	Nach R0-Resektion synchroner oder metachroner Lebermetastasen kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	0	2

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
9.8. (2008)	Eine medikamentöse Tumorthherapie ist grundsätzlich indiziert, da ein Überlebensvorteil nachgewiesen ist.	A	1a
9.9. (2008)	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.	A	1a
9.10. (2008)	Bei Indikation zur systemischen Therapie (z. B. inoperable Leber-/Lungenfiliae) kann der Primärtumor belassen werden. Ausnahmen können ein symptomatisch stenosierendes Tumorwachstum und/oder eine Hb-relevante Blutung sein.	0	4
9.11. (2008)	Grundsätzlich sollen die Patienten im Laufe ihrer Therapie Zugang zu allen verfügbaren Medikamenten haben.	A	5

9.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete systemische Therapie

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
9.12. (2008)	Bei primärer Irresektabilität soll eine systemische Chemotherapie erfolgen.	A	4
9.13. (2008)	Bei primär irresektablen Lebermetastasen soll eine systemische Therapie begonnen werden. Wichtig ist die regelmäßige Evaluation einer möglichen sekundären Resektabilität nach Remissionsinduktion. Ist das Therapieziel die Remissionsinduktion mit sekundärer Metastasenresektion, dann soll primär die effektivste jeweils verfügbare systemische Kombinationstherapie angewandt werden (intensivierete Therapie).	A	4
9.14. (2008)	Die Hepatotoxizität o.a. Protokolle z. B. „Blue Liver“/Chemotherapieassoziierte Steatohepatitis (CASH) sollte dabei in die differentialtherapeutische Entscheidung und OP-Planung miteinbezogen werden.	B	3
9.15. (2008)	Intraoperativ sollte eine Exploration der Leber anhand der Metastasenlokalisation in der Ausgangs-Bildgebung erfolgen. Es sollte eine chirurgische Therapie aller Ausgangsläsionen angestrebt werden.	B	3b
9.16.	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

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
9.17.	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
9.18.	Eine LITT zur Behandlung von Lebermetastasen bei KRK sollte nur innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden.	B	4
9.19. (2008)	Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress sollten unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine möglichst effektive Kombinationstherapie erhalten (intensivierte Therapie).	B	5

9.3. Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
9.20. (2008)	Bei Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität kann eine Monotherapie als Erstlinientherapie eingesetzt werden.	0	1

9.4. Chemotherapieprotokolle

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
9.21. (2008)	Für den Fall, dass eine Fluoropyrimidin-Monotherapie gegeben wird, sollte eine orale der intravenösen 5-FU-Gabe vorgezogen werden. Bei den zur Auswahl stehenden Infusionsprotokollen sollte dem de Gramont-Schema der Vorzug gegenüber dem AIO-Schema gegeben werden, da das de Gramont-Schema bei wahrscheinlich gleicher Wirksamkeit durch die 14-tägige Applikation eine geringere Belastung für den Patienten darstellt.	B	4
9.22. (2008)	Es gibt keine ausreichende Evidenz, die ein Absetzen einer einmal begonnenen medikamentösen Therapie bis zum erneuten Progress rechtfertigen würde.	B	1b
9.23. (2008)	Aufgrund unzureichender Evidenz soll mit Ausnahme der Fluoropyrimidine oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie keines der oben beschriebenen Therapeutika nach dokumentiertem Progress unter Therapie weiter appliziert werden. Dies gilt auch für Cetuximab und Bevacizumab.	A	2

9.5. Vorgehen beim Lokalrezidiv oder bei nicht-hepatischer und nicht-pulmonaler Fernmetastasierung

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE
9.24.	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 im Rahmen von Studien sollte bevorzugt werden.	0	2a

10. Nachsorge

10.1. Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium I

Nr.	Empfehlung/ Statement	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.			GCP

10.2. Nachsorge bei Patienten im UICC-Stadium II und III

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
10.2. (2008)	Nach R0-Resektion von kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums II und III sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (siehe Empfehlungen 10.4.bis 10.15.) indiziert.	A	1a	[402-413]
10.3. (2008)	Diese sollten jedoch nur durchgeführt werden, wenn bei einem Rezidiv therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind.			GCP

10.3. Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
10.4. (2008)	Eine symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge.	GCP		
10.5. (2008)	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	[411, 414, 415]
10.6. (2008)	Die routinemäßige Bestimmung von Laborwerten im Rahmen der Nachsorge ist nicht zweckmäßig.	B	3b	[416, 417]
10.7. (2008)	Die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl ist für die Nachsorge nicht geeignet.	A	3b	[418, 419]
10.8. (2008)	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	[405, 408, 420]
10.9. (2008)	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	[421]
10.10.	Ein Röntgen-Thorax kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II und III bis zum fünften Jahr jährlich durchgeführt werden.	0	3b	[422]
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	[411, 412, 423-426]
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	B	2b	[407, 427-430]

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
	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.			
10.13. (2008)	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. (2008)	Die starre Rektoskopie ist geeignet, beim Rektumkarzinom Lokalrezidive und Anastomoseneränderungen 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, 431, 432]

10.4. Zeitlicher Ablauf der Nachsorge

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
10.16.	Der Beginn der Nachsorge errechnet sich ab dem Zeitpunkt der Operation.			GCP

10.5. Altersbegrenzung der Nachsorge

In kontrollierten Studien zur Nachsorge wurden Patienten bis 87 Jahre eingeschlossen [408-413]. 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.

10.6. Sonderfälle

Nr.	Empfehlung/ Statement	EG	LoE	Quellen
10.17. (2008)	Nach lokaler Abtragung eines pT1-Low-Risk Karzinoms sollten lokale endoskopische Befundkontrollen nach 6, 24 und 60 Monaten erfolgen (siehe Kapitel 6.4).	B	4	
10.18. (2008)	Nach palliativer Tumorresektion (R2-Resektion) sind programmierte Nachsorgeuntersuchungen nicht erforderlich.	GCP		
10.19.	Patienten im Stadium IV nach kurativer Metastasentherapie sollten einer programmierten Nachsorge unterworfen werden.	GCP		
10.20. (2008)	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. (2008)	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. (2008)	Nach Ileorektostomie ist die Rektoskopie in halbjährlichen Abständen erforderlich (siehe auch Empfehlung 5.35.).	A	2a	

10.7. Rehabilitation nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms

Nr.	Empfehlung/ Statement	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.		GCP	

10.8. Tertiärprävention

Nr.	Empfehlung/ Statement	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	[433-435]

Tabelle 5: Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom UICC II oder III

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, 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

* 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.

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

11. Qualitätsindikatoren

QI Nr.	Zähler / Nenner	Referenz Empfehlung	Quellen
1	Angabe Abstand mesorektale Faszie Z: Alle Patienten mit Angabe des Abstands zur mesorektalen Faszie im Befundbericht N: Alle Patienten mit Rektumkarzinom und MRT oder Dünnschicht-CT des Beckens	7.17.	GCP
2	Untersuchung Lymphknoten Z: Anzahl der Patienten mit ≥ 12 pathologisch untersuchten Lymphknoten N: Alle Patienten mit KRK, die eine Lymphadenektomie erhalten	7.61	GCP
3	Qualität TME Z: Anzahl aller Patienten mit guter oder moderater Qualität (Grad 1: Mesorektale Faszie erhalten oder Grad 2: Intramesorektale Einrisse) der TME N: Alle Patienten mit radikal operiertem Rektumkarzinom	7.66	GCP
4	Angabe Resektionsrand Z: Anzahl der Patienten, bei denen der Abstand des aboralen Tumorrandes zur aboralen Resektionsgrenze in mm und der Abstand des Tumors zur zirkumferentiellen mesorektalen Resektionsebene in mm dokumentiert wurden. N: Alle Patienten mit RK, bei denen der Primärtumor in Form einer TME oder PME reseziert wurde.	7.65	GCP
5	Vorstellung Tumorkonferenz Z: Anzahl der Patienten, die prätherapeutisch in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden N: Alle Patienten mit Rektumkarzinom und alle Pat. mit Kolonkarzinom Stad. IV	7.1	GCP
6	Adjuvante Chemotherapie Z: Anzahl der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. N: Alle Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium III, bei denen eine R0-Resektion des Primärtumors erfolgte	8.2	LoE 1a, starker Konsens Literatur: [436-441]
7	Neoadjuvante Radio- und Radiochemotherapie Z: Anzahl der Patienten, die eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie erhalten haben N: Alle Patienten mit Rektumkarzinom des mittleren und unteren Drittels und den TNM-Kategorien cT3, 4/cM0 und/oder cN1, 2/cM0, die operiert wurden (= klinisches	8.10	LoE 1b, starker Konsens Literatur: [442-444]

QI Nr.	Zähler / Nenner	Referenz Empfehlung	Quellen
	UICC-Stadium II u. III).		
8	<p>Anastomoseninsuffizienz Rektumkarzinom Z: Anzahl der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz Grad B (mit Antibiotikagabe o. interventioneller Drainage o. transanaler Lavage/Drainage) oder C ((Re-)Laparotomie) nach elektiven Eingriffen N: Alle Patienten mit Rektumkarzinom, bei denen in einer elektiven primären Tumorresektion eine Anastomose angelegt wurde.</p>	Die Leitlinienkommission hat beschlossen, dass nicht nur Strukturqualitätsziele, sondern auch Ergebnisqualitätsziele berücksichtigt werden sollen. Daraus ergibt sich die Aufnahme dieser QI auch ohne konsenterte starke Empfehlungen in der Leitlinie.	
9	<p>Anastomoseninsuffizienz Kolonkarzinom Z: Re-Interventionsbedürftige Anastomoseninsuffizienzen Kolon nach elektiven Eingriffen N: Alle Patienten mit Kolonkarzinom, bei denen in einer elektiven Tumorresektion eine Anastomose angelegt wurde.</p>		
10	<p>Anzeichnung Stomaposition Z: Anzahl der Pat. mit präoperativer Anzeichnung der Stomaposition N: Alle Pat. mit Rektumkarzinom, bei denen eine Operation mit Stomaanlage durchgeführt wurde.</p>	7.42	GCP

12. Anhang

12.1. 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 6: 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

12.2. Amsterdam Kriterien

Amsterdam Kriterien (AC)

AC1 = nur KRK, AC2 = auch extrakolische Manifestationen [445, 446]

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

12.3. Revidierte Bethesda-Kriterien

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

Revidierte Bethesda-Kriterien [447]

Patient mit KRK vor dem 50. Lebensjahr.

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.

13. 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.....	29
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.	30
Abbildung 3: Staging beim kolorektalen Karzinom.....	36

14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009).....	12
Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung.....	14
Tabelle 3: Empfohlenes Krebsfrüherkennungsprogramm bei HNPCC.....	30
Tabelle 4: Klassifikation der Ausprägung der Duodenalpolyposis nach der Spigelman-Klassifikation (modifiziert nach [256])	31
Tabelle 5: Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom UICC II oder III	54
Tabelle 6: UICC-Klassifikation des Kolorektalen Karzinoms	57

15. 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. *Bekanntmachungen: Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“)**. Dtsch Arztebl Int, 2002. **1**(11): p. 518.
80. Pox, C.P., et al., *Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Program for Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2012.
81. Huppe, D., et al., *[Effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study]*. Z Gastroenterol, 2008. **46**(2): p. 193-200.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Newcomb, P.A., et al., *Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality*. J Natl Cancer Inst, 1992. **84**(20): p. 1572-5.

88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Rex, D.K., et al., *Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies*. *Gastroenterology*, 1997. **112**(1): p. 24-8.
94. 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.
95. Brenner, H., et al., *Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(28): p. 3761-7.
96. *Bekanntmachungen der Bundesärztekammer: Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik*. *Dt Arztebl*, 2003. **100**(19): p. A1297-1305.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Schoen, R.E., et al., *Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination*. *Jama*, 2003. **290**(1): p. 41-8.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Eliakim, R., et al., *Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy*. *Endoscopy*, 2009. **41**(12): p. 1026-31.
112. Spada, C., et al., *Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy*. *Gastrointest Endosc*, 2011. **74**(3): p. 581-589 e1.
113. 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.
114. 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.

115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
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. 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.
191. 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.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. Stupart, D.A., et al., *Surgery for colonic cancer in HNPCC: total vs segmental colectomy.* Colorectal Dis, 2011. **13**(12): p. 1395-9.
196. 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.
197. King, J.E., et al., *Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis.* Mayo Clin Proc, 2000. **75**(1): p. 57-67.
198. 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.

199. Galle, T.S., K. Juel, and S. Bulow, *Causes of death in familial adenomatous polyposis*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(8): p. 808-12.
200. 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.
201. 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.
202. Bulow, S., *Results of national registration of familial adenomatous polyposis*. Gut, 2003. **52**(5): p. 742-6.
203. Ficari, F., et al., *APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis*. Br J Cancer, 2000. **82**(2): p. 348-53.
204. Waddell, W.R. and R.W. Loughry, *Sulindac for polyposis of the colon*. J Surg Oncol, 1983. **24**(1): p. 83-7.
205. Labayle, D., et al., *Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis*. Gastroenterology, 1991. **101**(3): p. 635-9.
206. Giardiello, F.M., et al., *Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis*. N Engl J Med, 1993. **328**(18): p. 1313-6.
207. Cruz-Correa, M., et al., *Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study*. Gastroenterology, 2002. **122**(3): p. 641-5.
208. Winde, G., et al., *Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months*. Dis Colon Rectum, 1995. **38**(8): p. 813-30.
209. Giardiello, F.M., et al., *Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac*. N Engl J Med, 2002. **346**(14): p. 1054-9.
210. Steinbach, G., et al., *The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis*. N Engl J Med, 2000. **342**(26): p. 1946-52.
211. Phillips, R.K., et al., *A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis*. Gut, 2002. **50**(6): p. 857-60.
212. Solomon, S.D., et al., *Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis*. Circulation, 2008. **117**(16): p. 2104-13.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. Zbuk, K.M. and C. Eng, *Hamartomatous polyposis syndromes*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007. **4**(9): p. 492-502.
218. Aretz, S., et al., *High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome*. Hum Mutat, 2005. **26**(6): p. 513-9.
219. Hinds, R., et al., *Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004. **39**(2): p. 219-20.
220. Reid, J.D., *Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome*. Jama, 1974. **229**(7): p. 833-4.
221. 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.
222. Giardiello, F.M., et al., *Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome*. N Engl J Med, 1987. **316**(24): p. 1511-4.
223. 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.
224. Spigelman, A.D., V. Murday, and R.K. Phillips, *Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome*. Gut, 1989. **30**(11): p. 1588-90.
225. Hizawa, K., et al., *Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis*. Dis Colon Rectum, 1993. **36**: p. 953-57.
226. 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.
227. Mehenni, H., et al., *Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers*. Gut, 2006. **55**(7): p. 984-90.

228. Giardiello, F.M., et al., *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome*. Gastroenterology, 2000. **119**(6): p. 1447-53.
229. Hearle, N., et al., *Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(10): p. 3209-15.
230. Sweet, K., et al., *Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis*. JAMA, 2005. **294**(19): p. 2465-73.
231. 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.
232. 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.
233. Watanabe, A., et al., *Familial juvenile polyposis of the stomach*. Gastroenterology, 1979. **77**(1): p. 148-51.
234. Jass, J.R., et al., *Juvenile polyposis--a precancerous condition*. Histopathology, 1988. **13**(6): p. 619-30.
235. Sassatelli, R., et al., *Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer*. Gastroenterology, 1993. **104**(3): p. 910-5.
236. Coburn, M.C., et al., *Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes*. Ann Surg Oncol, 1995. **2**(5): p. 386-91.
237. Desai, D.C., et al., *Juvenile polyposis*. Br J Surg, 1995. **82**(1): p. 14-7.
238. 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.
239. Hobert, J.A. and C. Eng, *PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview*. Genet Med, 2009. **11**(10): p. 687-94.
240. Tan, M.H., et al., *Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(2): p. 400-7.
241. Orloff, M.S. and C. Eng, *Genetic and phenotypic heterogeneity in the PTEN hamartoma tumour syndrome*. Oncogene, 2008. **27**(41): p. 5387-97.
242. 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.
243. 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.
244. Leggett, B.A., et al., *Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(2): p. 177-84.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. 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.
250. Lutgens, M.W., et al., *High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. Gut, 2008. **57**(9): p. 1246-51.
251. 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.
252. Connell, W.R., et al., *Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis*. Gastroenterology, 1994. **107**(4): p. 934-44.
253. 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.
254. 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.
255. Scarpa, M., et al., *Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis*. Br J Surg, 2007. **94**(5): p. 534-45.
256. Spigelman, A.D., et al., *Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis*. Lancet, 1989. **2**(8666): p. 783-5.

257. 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.
258. Jass, J.R., *Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features*. *Histopathology*, 2007. **50**(1): p. 113-30.
259. Makinen, M.J., *Colorectal serrated adenocarcinoma*. *Histopathology*, 2007. **50**(1): p. 131-50.
260. Deinlein, P., et al., *[Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma]*. *Pathologe*, 2003. **24**(5): p. 387-93.
261. Hermanek, P., *Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects*. *Endoscopy*, 1983. **15**: p. 158-161.
262. Kikuchi, R., et al., *Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines*. *Dis Colon Rectum*, 1995. **38**(12): p. 1286-95.
263. Okuyama, T., M. Oya, and H. Ishikawa, *Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma*. *Dis Colon Rectum*, 2002. **45**(5): p. 628-34.
264. Fruhmorgen, P., et al., *[Endoscopic Therapy of Early Colorectal Cancer (pT1) - A Prospective Study]*. *Z Gastroenterol*, 2003. **41**(8): p. 703-10.
265. Fruhmorgen, P. and e. al, *Kolorektale Polypen, in Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen*. 2000. p. 127-134.
266. 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.
267. 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.
268. UICC, *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th Edition ed, ed. L.H. Sobin and C. Wittekind. 2002, New York: John Wiley & Sons.
269. *NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer*. *Jama*, 1990. **264**(11): p. 1444-50.
270. Nelson, H., et al., *Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery*. *J Natl Cancer Inst*, 2001. **93**(8): p. 583-96.
271. Pilipshen, S.J., et al., *Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer*. *Cancer*, 1984. **53**(6): p. 1354-62.
272. 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.
273. Faivre, J., *[Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer]*. *J Chir (Paris)*, 1997. **134**(7-8): p. 283-5.
274. 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.
275. Neri, E., et al., *Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy*. *Radiology*, 2002. **223**(3): p. 615-9.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.

284. Veit-Haibach, P., et al., *Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography*. JAMA, 2006. **296**(21): p. 2590-600.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. Merkel, S., et al., *The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas*. Int J Colorectal Dis, 2001. **16**(5): p. 298-304.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. Ahmetoglu, A., et al., *MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor*. Abdom Imaging, 2011. **36**(1): p. 31-7.
302. 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.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. (NICE), N.I.f.C.E., *Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver*. . 2011: London.
307. 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.
308. 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.
309. (NICE), N.I.f.C.E., *Selective internal radiation therapy for colorectal metastases in the liver*. . 2011: London.

310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. Georgiou, P., et al., *Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis*. Lancet Oncol, 2009. **10**(11): p. 1053-62.
314. 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.
315. 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.
316. Koch, M., et al., *Is the lateral lymph node compartment relevant?* Recent Results Cancer Res, 2005. **165**: p. 40-5.
317. 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.
318. 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.
319. 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.
320. 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.
321. Zaheer, S., et al., *Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum*. Ann Surg, 1998. **227**(6): p. 800-11.
322. Leong, A.F., *Selective total mesorectal excision for rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(9): p. 1237-40.
323. 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.
324. Heald, R.J. and N.D. Karanjia, *Results of radical surgery for rectal cancer*. World J Surg, 1992. **16**(5): p. 848-57.
325. Enker, W.E., *Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer*. Ann Med, 1997. **29**(2): p. 127-33.
326. 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.
327. 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.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. 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.
335. Liao, C., et al., *Meta-analysis of the colon J-pouch vs transverse coloplasty pouch after anterior resection for rectal cancer*. Colorectal Dis, 2010. **12**(7): p. 624-31.
336. 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.

337. 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.
338. 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.
339. West, N.P., et al., *Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer*. *Br J Surg*, 2010. 97(4): p. 588-99.
340. Nisar, P.J. and H.J. Scott, *Myocutaneous flap reconstruction of the pelvis after abdominoperineal excision*. *Colorectal Dis*, 2009. 11(8): p. 806-16.
341. Hermanek, P. and M. G.P., *Lokale Therapie des Rektumkarzinoms. Verfahren in kurativer Intention*. 1994, Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer.
342. 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.
343. Sengupta, S. and J.J. Tjandra, *Local excision of rectal cancer: what is the evidence?* *Dis Colon Rectum*, 2001. 44(9): p. 1345-61.
344. Matzel, K.E., S. Merkel, and W. Hohenberger, *Lokale Therapieprinzipien beim Rektumkarzinom*. *Chirurg*, 2003. 74(10): p. 897-904.
345. 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.
346. 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.
347. Schwenk, W., et al., *Short term benefits for laparoscopic colorectal resection*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003145.
348. 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.
349. Kuhry, E., et al., *Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD003432.
350. 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.
351. 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.
352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. 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.
357. 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.
358. 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.
359. 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.
360. Hermanek, P. and W. Hohenberger, *The importance of volume in colorectal cancer surgery*. *Eur J Surg Oncol*, 1996. 22(3): p. 213-5.
361. Compton, C.C., *Pathology report in colon cancer: what is prognostically important?* *Dig Dis*, 1999. 17(2): p. 67-79.
362. Wong, J.H., et al., *Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma*. *J Clin Oncol*, 1999. 17(9): p. 2896-900.

363. Compton, C., et al., *American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group*. Cancer, 2000. **88**(7): p. 1739-57.
364. 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.
365. Hermanek, P., *Methodik der histopathologischen Untersuchung von Resektionen kolorektaler Karzinome*. Chir Gastroenterol, 2000. **16**: p. 255-59.
366. Hermanek, P., [Lymph nodes and malignant tumors]. Zentralbl Chir, 2000. **125**(10): p. 790-5.
367. Junginger, T., H. P., and M. Klimpfinger, *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes I*. 2002, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag.
368. Wittekind, C., et al., *TNM residual tumor classification revisited*. Cancer, 2002. **94**(9): p. 2511-6.
369. 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.
370. 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.
371. Sobin, L.H., *TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules*. Semin Surg Oncol, 2003. **21**(1): p. 19-22.
372. 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.
373. 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.
374. Edwards, A.G., S. Hailey, and M. Maxwell, *Psychological interventions for women with metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD004253.
375. 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.
376. 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.
377. 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.
378. 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.
379. Zabora, J., et al., *The prevalence of psychological distress by cancer site*. Psychooncology, 2001. **10**(1): p. 19-28.
380. 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.
381. Lynch, B.M., et al., *Describing and predicting psychological distress after colorectal cancer*. Cancer, 2008. **112**(6): p. 1363-70.
382. Miovic, M. and S. Block, *Psychiatric disorders in advanced cancer*. Cancer, 2007. **110**(8): p. 1665-76.
383. Ramsey, S.D., et al., *Quality of life in survivors of colorectal carcinoma*. Cancer, 2000. **88**(6): p. 1294-303.
384. Zettl, S. and J. Hartlapp, eds. *Sexualstörungen durch Krankheit und Therapie*. ed. Springer. 1997: Heidelberg. S. 59.
385. Fallowfield, L., et al., *Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer*. Br J Cancer, 2001. **84**(8): p. 1011-5.
386. 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.
387. 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.
388. Strong, V., et al., *Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial*. Lancet, 2008. **372**(9632): p. 40-8.
389. Herschbach, P. and J. Weis, eds. *Screeningverfahren in der Psychoonkologie*. 2008, Deutsche Krebsgesellschaft: Berlin.
390. *NHMRC Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer*. 2003. 1-237.
391. Turner, J., et al., *Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer*. Psychooncology, 2005. **14**(3): p. 159-73.
392. Weis, J., et al., *Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin*. . Onkologe, 2007. **13**(2): p. 185-194.

393. 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.
394. 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.
395. Goedendorp, M.M., et al., *Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD006953.
396. 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.
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.
401. 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.
402. Bruinvels, D.J., et al., *Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis*. Ann Surg, 1994. **219**(2): p. 174-82.
403. Rosen, M., et al., *Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis*. Dis Colon Rectum, 1998. **41**(9): p. 1116-26.
404. Kievit, J., *Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness*. Eur J Surg Oncol, 2000. **26**(4): p. 322-8.
405. 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.
406. Kievit, J., *Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat*. Eur J Cancer, 2002. **38**(7): p. 986-99.
407. 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.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. 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.
412. 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.
413. 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.
414. Macdonald, J.S., *Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons*. Semin Oncol, 1999. **26**(5): p. 556-60.
415. 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.
416. 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.
417. 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.
418. 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.
419. 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.
420. Berman, J.M., R.J. Cheung, and D.S. Weinberg, *Surveillance after colorectal cancer resection*. Lancet, 2000. **355**(9201): p. 395-9.

421. 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.
422. 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.
423. 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.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. 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.
428. 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.
429. 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.
430. 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.
431. 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.
432. Selvaggi, F., et al., *FGD-PET in the follow-up of recurrent colorectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2003. **5**(5): p. 496-500.
433. 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.
434. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3527-34.
435. 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.
436. Francini, G., et al., *Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer*. *Gastroenterology*, 1994. **106**(4): p. 899-906.
437. 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.
438. 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.
439. 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.
440. *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.
441. 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.
442. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials*. *Lancet*, 2001. **358**(9290): p. 1291-304.
443. Camma, C., et al., *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis*. *Jama*, 2000. **284**(8): p. 1008-15.
444. Frykholm, G.J., B. Glimelius, and L. Pahlman, *Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects*. *Dis Colon Rectum*, 1993. **36**(6): p. 564-72.
445. 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.
446. 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.

-
447. 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.