

1. Prophylaxe und Überwachungsprogramme des kolorektalen Karzinoms

PORSCHEN, R.* und SCHMIEGEL, W.**

*Klinik für Innere Medizin, ZKH Bremen-Ost

**Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum

Einleitung

Die Inzidenz kolorektaler Karzinome hat sich von 1960 bis 1980 in etwa verdoppelt, allerdings in den letzten Jahren in etwa ein Plateau erreicht. Im Jahre 1996 verstarben in der Bundesrepublik Deutschland 30 460 Patienten an einem kolorektalem Karzinom, das somit die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden darstellt. 1997 sind nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes über 51 700 Neuerkrankungen aufgetreten. Trotz der verbesserten Diagnostik versterben auch heute noch circa 50% aller Patienten mit einem kolorektalem Karzinom.

Etwa 90 Prozent der kolorektalen Karzinome entwickeln sich aus benignen adenomatösen Polypen. Eine konsequente Polypektomie führt zu einer Risikoreduktion für die Entwicklung, d.h. Prophylaxe eines kolorektalen Karzinoms um 76–90% ¹.

Die Prognose des kolorektalen Karzinoms hängt wesentlich davon ab, in welchem Stadium es diagnostiziert wird. Früherkennung bedeutet frühzeitigere Erkennung prognostisch günstigerer UICC-Stadien, d.h. Stadium I oder II versus Stadium III oder IV. Eine endoskopische Prophylaxe bzw. Früherkennung des kolorektalen Karzinoms ist möglich.

1. Patienten mit durchschnittlichem Risiko für ein kolorektales Karzinom (> 50. Lebensjahr, keine Risikofaktoren)

Screening des kolorektalen Karzinoms

Um die Morbidität und Mortalität des kolorektalen Karzinoms zu vermindern, wurde die *Stuhltestung auf okkultes Blut* 1977 in den Katalog der gesetzlichen Früherkennungsmaßnahmen aufgenommen. Dieser Screeningtest mittels Guajakimprägniertem Filterpapier beruht auf der Peroxidaseaktivität des Hämoglobins. Die Stuhltestung auf okkultes Blut zeichnet sich durch eine einfache Handhabung und niedrige Kosten aus. Nachteilig wirken sich jedoch Störfaktoren aus, durch die der Test entweder falsch positiv (pflanzliche Peroxidasen, tierisches Hämoglobin, obere GI-Blutung) oder falsch negativ (Vitamin C) ausfallen kann ^{2,3}. Deshalb wird empfohlen, zwei Tage vor und während der Testperiode entsprechende diätetische Restriktionen einzuhalten. Ein positives Testergebnis liegt vor, wenn mindestens eins der sechs Testfelder einen blauen Farbumschlag aufweist.

In Bevölkerungsstudien fällt der Stuhltest in etwa 3 Prozent der untersuchten Personen positiv aus. Die Spezifität des Testes liegt bei 93–97%. Karzinome lassen sich mit einer durchschnittlichen Sensitivität von 65%, Adenome (abhängig von ihrer Größe) mit einer Sensitivität von 18% nachweisen. In Bevölkerungsstudien beträgt der positive prädiktive Wert für eine kolorektale Neoplasie 30% ^{2,3,4}. Ein positives Testergebnis bedingt somit die weitere diagnostische Abklärung mittels Koloskopie.

Trotz der erwähnten Beschränkungen ist die jährliche Stuhltestung auf okkultes Blut bei asymptomatischen Personen mit einem durchschnittlichen Karzinomrisiko über 50 Jahren als Screeningverfahren durchzuführen⁵, weil das Karzinomrisiko ab dieser Altersgrenze signifikant zunimmt und eine Metaanalyse bisher durchgeführter Studien für diejenigen, bei denen zumindest ein Hämoccult durchgeführt wurde, eine Senkung der karzinombedingten Mortalität um 23% ergab⁶. Ursache dieser prognostischen Verbesserungen ist die Verschiebung der Tumorstadien zu den prognostisch günstigeren, früheren Stadien in den Screeninggruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Ein positives Testergebnis bedingt somit die weitere diagnostische Abklärung mittels Koloskopie, zusätzlich ist eine rektaldigitale Untersuchung und eine Proktoskopie zum sicheren Ausschluss eines Anal- oder distalen Rektumkarzinoms erforderlich.

Die *Sigmoidoskopie* stellt eine attraktive Alternative als Screeningverfahren dar, da 50–60% aller kolorektalen Karzinome in ihrer Reichweite liegen und zusätzlich die Möglichkeit der Biopsie und der Polypektomie besteht⁷. Sollten Adenome im distalen Kolorektum nachgewiesen werden, besteht die Indikation zur kompletten Koloskopie. In einer unkontrollierten Studie mit mehr als 21 000 Personen wurde über den Einsatz der Sigmoidoskopie berichtet. Im Vergleich zu der erwarteten Karzinomanzahl konnte durch die endoskopische Untersuchung mit eventuell erforderlicher Polypektomie eine Reduktion der Inzidenz des Rektosigmoidkarzinoms um 85% erzielt werden. Aufgrund von methodischen Problemen lag die Reduktion jedoch eher im Bereich von 60%⁷. In einer Fall-Kontrollstudie untersuchten Selby und Mitarbeiter den Einfluss der Sigmoidoskopie als Screeningmethode auf die kolorektale Karzinom mortalität⁸. Die Rektum- und Sigmakarzinom-assoziierte Mortalität wurde durch die Sigmoidoskopie signifikant um 60% gesenkt, während das Screening keinen protektiven Einfluss auf die Mortalität von Karzinomen außerhalb der Reichweite des Sigmoidoskops hatte. Dieser positive Effekt konnte in dieser Studie durch eine Sigmoidoskopie alle 10 Jahre erreicht werden. Diese Ergebnisse wurden durch eine andere retrospektive Fall-Kontrollstudie bestätigt⁹. In einer Untersuchung der Veterans Administration¹⁰ führte die Sigmoidoskopie auch zu einer Reduktion der kolorektalen Mortalität um 60 Prozent, wobei der protektive Effekt 6 Jahre anzuhalten schien.

Diese Daten stellen die Basis für die deutschen Empfehlungen dar, bei asymptomatischen Personen mit einem durchschnittlichen Karzinomrisiko und einem Alter ≥ 50 Jahre eine Screening-Sigmoidoskopie alle 5 Jahre durchzuführen⁵. Zum Screening proximaler Karzinome ist zusätzlich zur Sigmoidoskopie die jährliche Stuhltestung auf okkultes Blut erforderlich. Die Kombination beider Verfahren ist der alleinigen Sigmoidoskopie überlegen¹¹.

Die komplette *Koloskopie* ist eine sinnvolle Alternative als alleinige Screening-Untersuchung zur Diagnose eines kolorektalen Karzinoms¹², da sie die höchste Sensitivität für das Auffinden eines kolorektalen Karzinoms und von Adenomen bietet. Eine Koloskopie sollte spätestens mit 55 Jahren durchgeführt werden und ist im Abstand von 10 Jahren zu wiederholen. In Anbetracht der Lebenserwartungen in den westlichen Ländern scheint die Empfehlung der Koloskopie bis zum 75. Lebensjahr gerechtfertigt, wenngleich individuelle Überschreitungen dieser Empfehlung sinnvoll sein mögen⁵.

2. Koloskopie (Polypektomie)

2.1 Indikationen zur Koloskopie (in Bezug auf die Kolonkarzinomprophylaxe)

- positiver Stuhltest auf okkultes Blut
 - unklarer Befund im Kolonkontrasteinlauf
-

- Symptomatik und Befunde, die auf ein Dickdarmkarzinom hinweisen (auch bei negativem Kolonkontrasteinlauf)
- Überwachung bei Gruppen mit einem erhöhten kolorektalen Karzinomrisiko
- Screening-Koloskopie bei asymptomatischen Personen ab dem 55. Lebensjahr

Da bei positivem Ausfall des Stuhltestes auf okkultes Blut in einem Drittel der Patienten mit einer signifikanten kolorektalen Neoplasie in Form eines Adenoms oder Karzinoms gerechnet werden muss, ist bei testpositiven Patienten eine adäquate Kolondiagnostik in Form einer Koloskopie einzuleiten¹³. Diese sollte zur besseren Beurteilung anorektaler Erkrankungen mit einer Proktoskopie und einer digital-rektalen Austastung kombiniert werden. Wenn bei klinischem Verdacht auf ein Dickdarmkarzinom oder einem positiven Stuhltest die Koloskopie nicht bis zum Coecum gelingt, sollte eine Röntgendoppelkontrastuntersuchung ergänzend durchgeführt werden.

2.2 Kontraindikationen

absolute:

- fehlendes Einverständnis und mangelnde Kooperation des Patienten
- hochfluoride Entzündung des Kolons, toxisches Megacolon
- Peritonitis

relative:

- schwere kardiopulmonale Erkrankungen
- hämorrhagische Diathese (Quickwert unter 50%, partielle Thromboplastienzeit (PTT) über das 2fach verlängert, Thrombozyten unter 50 000/mm³; abhängig vom Schweregrad Verzicht auf Biopsieentnahme bzw. Polypektomie)

2.3 Voruntersuchungen

Zum Ausschluss eines erhöhten Blutungsrisikos sollen vor der Koloskopie die Werte für die Thrombozyten, den Quick und die partielle Thromboplastinzeit (PTT) vorliegen. Wird die Koloskopie durchgeführt, um einen schon vorher bekannten Polypen abzutragen, ist bei großen Polypen die Bestimmung der Blutgruppe empfehlenswert.

2.4 Vorbereitung des Patienten

In einem persönlichen Gespräch sollte jeder Patient vor der Untersuchung über die Notwendigkeit, den Ablauf, die möglichen Komplikationen, alternative diagnostische Maßnahmen und die erforderliche Darmreinigung informiert werden, um sein Einverständnis schriftlich einholen zu können. Bei elektiven Koloskopien sollte die Aufklärung am Tag der Rezeptierung der Reinigungsmedikation erfolgen. Falls eine Prämedikation durchgeführt wird, muss der Patient auf seine fehlende Verkehrstüchtigkeit hingewiesen werden. Wegen eventuell verbleibenden Niederschlägen auf der Kolonschleimhaut sollte eine Eisenmedikation 4–5 Tage vor der Koloskopie abgesetzt werden.

Die gute Reinigung des Dickdarms ist eine absolute Notwendigkeit. Zur Vorbereitung für die Rektosigmoidoskopie reichen in der Regel Klysmen. Für die Koloskopie wird überwiegend eine orthograde Darmspülung mit Elektrolytlösungen (Lösung nach Levy oder „Golytely“) durchgeführt, die der Patient entweder trinkt oder über eine Magensonde erhält. Die Trinkmenge sollte 1 l pro 40 min betragen, bis sich klare Flüssigkeit aus dem Darm entleert. Zur besseren Ver-

träglichkeit kann Metoclopramid verabreicht werden. Alternativ kann die Einnahme eines Laxans am Vortag (z.B. Cascara Salax[®], Prepacol[®]) mit einer salinischen Lavage am Tag der Untersuchung kombiniert werden. Wegen der Gefahr der Gasexplosion bei einer Polypektomie bei nicht komplett gereinigtem Dickdarm sollte Mannitol der Lavagelösung nicht zugesetzt werden¹⁴. Bei Verdacht auf eine Stenose im Gastrointestinaltrakt darf eine salinische Lavage nicht durchgeführt werden.

Die Golytely-Lösung kann auch bei herz- und niereninsuffizienten Patienten verwandt werden, weil es dabei nicht zu einer Wasserretention kommt¹⁴. Bei Verwendung anderer Elektrolytlösungen ist wegen der Flüssigkeitsbelastung besondere Vorsicht geboten. Alternativ muss hierbei eventuell auf einen hohen Einlauf als vorbereitende Maßnahme zurückgegriffen werden.

Die Untersuchung wird beim nüchternen Patienten durchgeführt. Bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Endokarditisrisiko vorliegt (Zustand nach biologischem oder mechanischem Herzklappenersatz, Zustand nach infektiöser Endokarditis, angeborene und erworbene Herzklappenfehler, angeborene Herzfehler, Mitralklappenprolaps mit systolischem Geräusch, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie) muss eine Endokarditisprophylaxe durchgeführt werden. (Siehe Kapitel I.4)

Eine Prämedikation ist nicht zwingend notwendig, sedierte Patienten tolerieren die Koloskopie jedoch besser. Eine Sedation kann mit Benzodiazepinen (5–10 mg Diazepam, 2,5–7,5 mg Midazolam) erfolgen. Es ist zu beachten, dass die relative Potenz von Midazolam im Vergleich zu Diazepam bei über 60jährigen Patienten deutlich ansteigt und somit auch das Risiko der Nebenwirkungen¹⁵. Bei schmerzhafter Untersuchung kann zusätzlich ein Analgetikum (z.B. Fortral[®]) verabreicht werden.

2.5 Nachsorge des Patienten

Bei klinischem Verdacht auf eine Perforation müssen eine Abdomenübersichtsaufnahme durchgeführt werden und der Patient entsprechend überwacht werden.

2.6 Sensitivität der Koloskopie

Bei adäquater Darmvorbereitung und entsprechender Erfahrung des Untersuchers werden praktisch alle Polypen > 10 mm durch die Koloskopie erfasst. Ungefähr 20 Prozent der Polypen mit einer Größe unter 5 mm und 12% der Polypen mit einer Größe zwischen 6 und 10 mm können übersehen werden^{16, 17}. In Einzelfällen können jedoch auch größere Läsionen (besonders wenn es sich um flache Läsionen handelt) übersehen werden¹⁸. Die Koloskopie ist der Dickdarmkontrastdarstellung in der Detektion von Polypen und Karzinomen überlegen, dies gilt besonders für Karzinome in frühen Tumorstadien¹⁹.

2.7 Therapiemöglichkeit – endoskopische Polypektomie

Durch sie kann das Risiko der Karzinomentwicklung vermindert werden^{1, 20}. Bei sehr großen Polypen, die mittels endoskopischer Polypektomie nicht zu entfernen sind, kann bei inoperablen Patienten auch eine Lasertherapie durchgeführt werden²¹. Bei tiefsitzenden Läsionen steht als Alternativverfahren die transanale endoskopische Mikrochirurgie zur Verfügung.

2.8 Komplikationsraten

- Koloskopie: Blutungsrisiko 0,02%, Perforationsrisiko 0,18%, Letalität 0,015%.

- Polypektomie: Blutungsrisiko 2%, Perforationsrisiko 0,32%, Letalität 0,06% ²².

2.9 Histopathologisches Gutachten

Das histopathologische Gutachten muss die entfernten Polypen nach WHO-Richtlinien ²³ klassifizieren und zur Frage der Entfernung im Gesunden, fraglich im Gesunden oder nicht im Gesunden Stellung nehmen. Bei Adenomen ist der Dysplasiegrad anzugeben. Falls es sich um ein Karzinom handelt, sind zusätzliche Angaben über die Eindringtiefe, den Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion oder Veneneinbrüche, den histologischen Typ des Karzinoms nach WHO, evtl. Adenomreststrukturen und die Angabe, ob es sich um Adenom mit invasivem Karzinom oder um polypöses Karzinom handelt, erforderlich.

3. Patienten mit erhöhtem Risiko für ein kolorektales Karzinom

3.1 Positive Familienanamnese für kolorektale Karzinome und Adenome

Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom weisen ein nahezu verdoppeltes Karzinomrisiko im Vergleich zur asymptomatischen Bevölkerung ohne Familienanamnese auf. Eine weitere, 3- bis 4fache Risikosteigerung besteht, wenn der Indexpatient sein kolorektales Karzinom vor dem 60. Lebensjahr entwickelt hat und/oder mehr als ein Verwandter ersten Grades betroffen ist ²⁴⁻³¹.

Verwandte ersten Grades von Patienten mit Nachweis eines kolorektalen Adenoms vor dem 60. Lebensjahr haben ein erhöhtes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Wurde das Adenom vor dem 60. Lebensjahr diagnostiziert, ist das Risiko 2,6fach, bei Diagnose vor dem 50. Lebensjahr 4,4fach erhöht ^{32, 33}. Verwandte ersten Grades von Patienten mit Nachweis eines Adenoms nach dem 60. Lebensjahr besitzen kein statistisch erhöhtes KRK-Risiko.

Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten erstmals spätestens 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des betroffenen Familienmitglieds koloskopiert werden. Trat das KRK vor dem 60. Lebensjahr, sollte die erste Koloskopie im Alter von 40 Jahren erfolgen. Unklar ist derzeit, ob die Untersuchung spätestens ab dem 40. oder dem 50. Lebensjahr erfolgen sollte, wenn das Karzinom beim Indexpatienten nach dem 60. Lebensjahr aufgetreten ist. Die Frage des maximalen Untersuchungsintervalls ist bisher nicht eindeutig geklärt; es gilt derzeit aber als wahrscheinlich, dass ein Intervall von 10 Jahren in der Regel ausreichen dürfte, dieses aber nicht überschritten werden sollte.

Verwandte ersten Grades von Patienten, bei denen kolorektale Adenome vor dem 60. Lebensjahr nachgewiesen wurden, sollten ab dem 40. Lebensjahr alle 10 Jahre koloskopiert werden.

3.2 Familiäre adenomatöse Polyposis

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) gehört zu den hereditären Polyposis-Syndromen und wird autosomal dominant vererbt. Die Prävalenz beträgt ca. 1:10 000 Einwohner. FAP-assoziierte kolorektale Karzinome stellen etwa 1% der Dickdarmkarzinome. Bei ca. 25% der Patienten ist die Familienanamnese leer, so dass von einer Neumutation ausgegangen werden muss. Ursache ist eine Keimbahnmutation des auf dem langen Arm von Chromosom 5 lokalisierten APC-Tumorsuppressorgen (Adenomatous Polyposis Coli). Die Keimbahnmutationen des APC-Gens sind überwiegend in der ersten Hälfte des APC-Gens lokalisiert und führen in der Regel zu einem verkürzten Genprodukt.

Bei der klassischen FAP treten hunderte bis tausende von Adenomen im gesamten Kolorektum auf. Patienten mit unbehandelter familiärer adenomatöser Polyposis entwickeln nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom, das im Median im 36. Lebensjahr auftritt (34). Hinzu kommen bei der Mehrheit der Patienten Manifestationen im oberen GI-Trakt. Hier handelt es sich in erster Linie um Adenome, vor allem im Duodenum, und Drüsenkörperzysten im Magen. Das Risiko kolektomierter FAP-Patienten, an einem Duodenalkarzinom zu versterben, beträgt bis zu 10%³⁵. Extraintestinale Manifestationen sind harmlose, aber diagnostisch wegweisende Pigmentanomalien der Retina sowie Osteome und Epidermoidzysten³⁶. Etwa 10% der FAP-Patienten entwickeln in Abhängigkeit von der Lokalisation der Keimbahnmutation Desmoide. Seltene extraintestinale Manifestationen sind maligne Tumoren des zentralen Nervensystems (v.a. Medulloblastome), Schilddrüsenkarzinome, Hepatoblastome und Nebennierentumoren.

Bei Verwandten eines FAP-Patienten, die aufgrund des autosomal dominanten Erbgangs als Anlageträger in Betracht kommen (Risikopersonen), sollte im Alter von zehn Jahren nach humangenetischer Beratung eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden, um Anlageträger zu identifizieren. Voraussetzung ist die Sicherung einer Mutation bei einem Betroffenen der Familie. Als weitere Methode zur Identifizierung von Genträgern kann in vielen Familien eine Augenhintergrundspiegelung durchgeführt werden. Bei 80% der FAP-Patienten liegen harmlose kongenitale Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) vor. Ihr Auftreten ist von der zugrunde liegenden APC-Mutation abhängig und damit bei den Betroffenen innerhalb einer Familie weitgehend einheitlich. Wegen des kongenitalen Auftretens liegen CHRPE also auch schon bei Kindern von CHRPE-positiven FAP-Patienten vor. Wenn bei Risikopersonen eine Anlage ausgeschlossen werden konnte, ist eine engmaschige Vorsorge nicht notwendig. Risikopersonen, bei denen die Anlage nicht ausgeschlossen werden konnte, sollten ab dem 10. Lebensjahr jährlich rektosigmoidoskopiert werden. Sind Rektumpolypen nachgewiesen worden, so schließt sich zur Beurteilung des restlichen Kolons eine komplette Koloskopie an, die jährlich wiederholt werden sollte. Patienten mit klassischer familiärer ade-

Alter	Untersuchung	Frequenz
10–12 Jahre	<i>Körperliche Untersuchung</i>	1 x jährlich
	Rektosigmoidoskopie (bei Beobachtung erster Polypen Koloskopie statt Rektosigmoidoskopie)	1 x jährlich 1 x jährlich
	Abdomensonographie	1 x jährlich
	Augenärztliche Untersuchung auf CHRPE (bei positivem Indexpatienten)	Einmalig
	<i>Genetische Beratung und Testung</i>	Einmalig
Vor prophylaktischer Kolektomie bzw. spätestens ab 30. LJ	erste Gastro-Duodenoskopie - bei Nachweis von Adenomen - ohne Nachweis von Adenomen	1 x jährlich alle 3 Jahre

Tab. 1: Diese Vorsorgeuntersuchungen werden für folgende Personen empfohlen:

- Nachgewiesene APC-Mutationsträger
- Risikopersonen aus FAP-Familien (mit unbekanntem Mutationsstatus)
- FAP-Patienten (unabhängig vom Mutationsstatus)

nomatöser Polyposis sollten prophylaktisch proktokolektomiert werden, wenn vertretbar erst nach Abschluss der Pubertät, möglichst jedoch vor dem 20. Lebensjahr. Der Zeitpunkt für eine Operation richtet sich nach der Klinik. Die rechtzeitige Proktokolektomie ist zur Verhinderung des kolorektalen Karzinoms entscheidend. Nach subtotaler Kolektomie mit Belassung des Rektums beträgt das Risiko der Entstehung eines Rektumstumpfkarcinoms etwa 13% nach 25 Jahren³⁷. Aus diesem Grunde wird bei der klassischen FAP die Proktokolektomie empfohlen. Da viele Patienten Adenome im Bereich des Pouches nahe der ileoanalen Anastomose entwickeln, wird eine jährliche Pouchoskopie empfohlen. Wird lediglich eine Kolektomie durchgeführt, ist die jährliche Kontrolle des Rektumstumpfs erforderlich. Aufgrund der hohen Inzidenz von Duodenaladenomen und dem deutlich erhöhten Risiko für Duodenal- und Papillenkarzinome wird eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Inspektion der Papille spätestens ab dem 30. Lebensjahr empfohlen. Das Untersuchungsintervall soll drei Jahre nicht überschreiten. Bei Nachweis von Adenomen ist ein jährliches Intervall zu wählen³⁸. Zusätzlich wird eine jährliche Abdomensonographie empfohlen.

Das Gardner-Syndrom ist eine phänotypische Variante der FAP, charakterisiert durch die Trias Polyposis coli, Osteome (v.a. Mandibula) und Epidermoidzysten. Das Turcot-Syndrom ist definiert als das Auftreten einer multipler Polypen und eines Hirntumors. Bei einem Teil der Fälle liegt eine phänotypische Variante der FAP vor. Bei den Hirntumoren handelt es sich dann in der Mehrzahl der Fälle um Medulloblastome.

Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis

Von dem Krankheitsbild der familiären adenomatösen Polyposis ist die attenuierte FAP (AAPC) abzugrenzen. Bei der AAPC entstehen weniger als 100 kolorektale Adenome. Auch hier besteht ein hohes kolorektales Karzinomrisiko, wobei sich Polypen und Karzinome häufig im proximalen Kolon entwickeln und später als bei der klassischen FAP auftreten. Die attenuierte FAP wird durch Mutationen im 5'- und 3'-Ende des APC-Gens verursacht³⁹. Der Nachweis einer Keimbahnmutation bei der attenuierten FAP gelingt nur in 25% der Fälle. Extrakolonische Manifestationen (z.B. Desmoide) können auftreten^{36,40}. Eine CHRPE tritt in der Regel nicht auf. Aufgrund der Häufung proximaler Kolonkarzinome ist bei Risikopersonen aus Familien mit attenuierter FAP im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung von Beginn an eine komplette Koloskopie notwendig. Das optimale Intervall der Koloskopie ist derzeit unklar. Im Zweifel muss wie bei der klassischen FAP vorgegangen werden. Die Therapie der attenuierten FAP richtet sich nach Lokalisation und Anzahl der Polypen.

3.3. Hamartomatöse Polyposis-Syndrome

Zur hamartomatösen Polyposis zählen das Peutz-Jeghers-Syndrom, die juvenile Polyposis coli und das Cowden-Syndrom. Diese Erkrankungen sind sehr selten (< 0,1% aller KRK). Aufgrund der Seltenheit der Krankheitsbilder können keine generellen Überwachungsempfehlungen gegeben werden. Die Überwachung der Patienten und Risikopersonen sollte daher in Zusammenarbeit mit einem ausgewiesenen Zentrum durchgeführt werden.

3.3.1 Peutz-Jeghers Syndrom

Die Kinder und Jugendlichen mit diesem seltenen (1:120.000) autosomal-dominantem Polyposis-Syndrom weisen klinisch in 80–90% periorale und intraorale Schleimhautpigmentierungen auf. Allerdings gibt es auch Patienten ohne diese Merkmale, und die Stärke der Pigmentierung-

gen kann im Laufe des Lebens variieren. Leitsymptom des Peutz-Jeghers-Syndroms sind hamartomatöse Polypen im Gastrointestinaltrakt, die 70–90% der Patienten im Dünndarm und dort v.a. im Jejunum entwickeln. Fast alle Fälle werden durch eine Keimbahnmutation in dem auf Chromosom 19p lokalisierten STK11-Gen verursacht. Wesentlich für die Diagnosestellung ist die exakte Charakterisierung des feingeweblichen Aufbaus der Polypen.

Klinisch werden die Patienten häufig durch eine Invagination mit kolikartigen Abdominalschmerzen oder einen Invaginationssileus auffällig. Seltener kann es zu Strangulationen eines Darmabschnittes mit hämorrhagischer Infarzierung kommen. Selten wird die Erkrankung durch einen perianalen Polypenprolaps manifest. Die Polypen werden durch ihr Größenwachstum meist in der ersten oder zweiten Lebensdekade symptomatisch. Daneben besteht häufig eine Eisenmangelanämie aufgrund okkulter gastrointestinaler Blutungen. Polypen treten in absteigender Häufigkeit auch im Dickdarm, Magen, Duodenum und Appendix auf. Nach dem dritten Lebensjahrzehnt nehmen die Polypenbildung und das Polypenwachstum ab.

Die klinische Diagnose wird gestellt, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- zwei oder mehr typische Polypen im Gastrointestinaltrakt nachweisbar sind
- 1 Polyp und die typische Pigmentierung (Pigmentflecken im Lippenrot, perioral, buccal, perinasal, periokulär, akral)
- 1 Polyp und eine positive Familienanamnese vorliegen.

Bei den Patienten (bis zu 45%), die keine positive Familienanamnese haben, ist das Vorliegen einer Neumutation wahrscheinlich. Weitere charakteristische Befunde sind bei weiblichen Anlageträgern das Auftreten von Keimleistentumoren mit dem mikroskopischen Nachweis von anulären Tubuli in den Ovarien bei fast allen Anlageträgerinnen⁴¹. Die Tumoren leiten sich vermutlich von Granulosa-Zellen des Follikels ab und können durch eine Pubertas praecox klinisch manifest werden. Mit einer malignen Entartung muss in 20 Prozent gerechnet werden. Selten treten bei Jungen hormonell aktive Tumoren auf, die zu einer Pseudo-Pubertas praecox mit Entwicklung einer auffälligen Gynäkomastie führen. Feingeweblich handelt es sich um Sertoli-Zell-Tumoren, die in 10–20% entarten können⁴².

Peutz-Jeghers-Polypen haben ein geringeres Entartungsrisiko als adenomatöse Polypen, eine Hamartom-Karzinom-Sequenz wird aber diskutiert. Peutz-Jeghers-Polypen zeigen gelegentlich auch einen adenomatösen Anteil^{43, 44}. Insgesamt haben Patienten mit einem Peutz-Jeghers-Syndrom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa 15fach erhöhtes allgemeines Krebsrisiko. Bis zum 65. Lebensjahr entwickeln etwa 90% der Patienten einen bösartigen Tumor. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren⁴⁵. Insbesondere für Frauen ist das relative Krebsrisiko stark erhöht, was sich durch das erhöhte Risiko für Mamma- (RR 15.2), Ovarial- (RR 27) und Endometriumkarzinome (RR 16) erklären lässt^{45, 46}. Das relative Risiko für intestinale Tumoren ist deutlich erhöht (Magen RR 213; Dünndarm RR 520; Kolon RR 84, Pankreas RR 132). Gastrointestinale Tumoren entstehen bei Peutz-Jeghers-Syndrom etwa 25–30 Jahre früher als bei sporadischen Tumoren⁴⁵. Ein erhöhtes Risiko besteht weiterhin für Karzinome des Pankreas (s.o.), Gallenblase, Schilddrüse und Lunge. Mammakarzinome treten häufig bilateral und vor der Menopause auf⁴⁷. Im Bereich der Cervix tritt das sonst seltene Adenoma malignum auf⁴⁸. Das relative Risiko für Cervixkarzinome ist jedoch insgesamt nicht signifikant erhöht⁴⁵.

Aufgrund des erhöhten Tumorrisikos und der möglichen Komplikationen durch Invaginationen wird eine engmaschige Vorsorge ab dem 12. Lebensjahr empfohlen. Ziel der Vorsorgeuntersuchungen ist das frühzeitige Erfassen von Polypen und der consequenten, ggf. auch operativen

Alter	Untersuchung	Frequenz
ab 10. LJ	Körperliche Untersuchung	1 x jährlich
ab 12. LJ	Endoskopie des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes, Darstellung des Dünndarms (MR-Sellink)	alle zwei Jahre
ab 18. LJ	Gynäkologische Untersuchung, transvaginale Sonographie	1 x jährlich
ab 25. LJ	Untersuchung der Brust, Mammographie, Pankreato-biliäres MRT (MRCP)	1 x jährlich alle 1–2 Jahre

Tab. 2: Bei Nachweis von Polypen werden die Untersuchungsintervalle auf ein Jahr verkürzt.

Diese Untersuchungen werden für folgende Personen empfohlen:

- Nachgewiesene Mutationsträger einer STK11-Mutation
- Risikopersonen aus PJS-Familien (mit unbekanntem Mutationsstatus)
- PJS-Patienten (unabhängig vom Mutationsstatus)

Polypektomie (Enterotomie) um einen polypenfreien Gastrointestinaltrakt anzustreben. Problematisch ist zur Zeit die Verwendung des MRT-Sellinck der bisher nur in wenigen Kliniken etabliert ist. Ziel ist die Entfernung aller Polypen mit einem Durchmesser über 10 mm. Zusätzlich zu der ÖGD und Koloskopie ist der Nutzen der Überwachung des Jejunums und proximalen Ileums mittels Push-Enteroskopie belegt^{49, 50}. Daneben besitzt die gynäkologische Vorsorge eine grundlegende Bedeutung, da bereits in jungen Jahren Ovarialkarzinome, das Adenoma malignum der Zervix und Mammakarzinome auftreten können. Empfehlenswert ist eine Basis-mammographie im 25. Lebensjahr. Alternativ zum Vorgehen in der Tabelle ist bis zum 35. Lebensjahr die Durchführung engmaschiger Mamma-Sonographien empfehlenswert, da in diesem Alter mittels der Mammographie keine adäquate Beurteilung möglich sein kann⁵¹. Ab dem 35. Lebensjahr sollten engmaschige Mammographien durchgeführt werden. Bei Jungen sollte ab dem 10. Lebensjahr eine regelmäßige jährliche Untersuchung des Hodens erfolgen und auf die Entwicklung einer Gynäkomastie oder einen verfrüht einsetzenden Wachstumsschub geachtet werden. Ab dem 25. Lebensjahr sollte zur Früherkennung eines Pankreaskarzinoms alle 2 Jahre eine MRCP durchgeführt werden. Auch eine Schilddrüsen-sonographie wird von einigen Arbeitsgruppen empfohlen⁵². Es ist offen, in wie weit hier die Kapulendoskopie in Zukunft indiziert ist.

3.3.2 Juvenile Polyposis coli

Bei der familiären juvenilen Polyposis coli (JPC), die ebenfalls autosomal-dominant vererbt wird, treten hamartomatöse Polypen überwiegend im Kolon auf. Die betroffenen Kinder und Jugendlichen fallen häufig durch eine Eisenmangelanämie auf. Daneben besteht häufig eine Hypoproteinämie mit entsprechender Entwicklungsretardierung der Kinder. Ein Teil der Patienten wird durch einen perianalen Polypenprolaps auffällig. Eine positive Familienanamnese ist nur in 20–50% der Patienten zu erheben, so dass von einer hohen Neumutationsrate ausgegangen werden muss. Zudem besteht eine inkomplette Penetranz und eine erhebliche Variabilität des klinischen Bildes⁵³. Bei etwa 30% der Patienten mit einer familiären juvenilen Poly-

posis coli kann eine Keimbahnmutation im SMAD4-Gen (synonym auch DPC4) nachgewiesen werden ^{54, 55}.

Die Diagnose ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- mindestens 5 juvenile kolorektale Polypen
- juvenile Polypen im gesamten Gastrointestinaltrakt
- oder mindestens ein juveniler Polyp bei einem Patienten mit positiver Familienanamnese

In 98% ist das Kolorektum befallen, in etwa 13% der Magen, in etwa 2% das Duodenum und in 6% das Jejunum/Ileum ⁵⁶. In einzelnen Familien liegt ein bevorzugter Befall des Magens vor ^{57, 58}.

Bei Patienten mit familiärer juveniler Polyposis coli ist das Risiko bis zum 60. Lebensjahr an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken mit 20–60% deutlich erhöht ^{53, 59, 60}. Das relative Risiko für gastrointestinale Malignome ist etwa 16fach erhöht ⁶⁰. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 34–40 Jahren ^{59, 61}. Jedoch konnten schwergradige Dysplasien bereits bei Kindern von 5 Jahren nachgewiesen werden ⁶². Weiterhin ist das Risiko für Magenkarzinome und vermutlich auch für Duodenal- und Pankreaskarzinome erhöht ^{53, 63, 64}.

Durch die Vorsorge sollen Polypen im Magen-Darm-Trakt frühzeitig erkannt und konsequent entfernt werden. Aufgrund des erhöhten Tumorrisikos und der möglichen Komplikationen durch die Polyposis (Malnutrition, profuse Diarrhoen, Anämie) wird eine engmaschige, d.h. jährliche endoskopische Vorsorge empfohlen. Ziel der Vorsorgeuntersuchungen ist das frühe Erfassen von Polypen und der konsequenten, ggf. auch operativen Polypektomie um einen polypenfreien Gastrointestinaltrakt anzustreben. Bei Erstdiagnose muss ein Familienscreening erfolgen.

3.3.3 Cowden-Syndrom

Das Cowden-Syndrom ist eine seltene autosomal-dominante Erkrankung mit Ausbildung multipler Hamartome. Die Inzidenz wird auf 1:1 000 000 geschätzt. Patienten mit einem Cowden-Syndrom entwickeln meist erst im Verlauf der zweiten und dritten Lebensdekade hamartomatöse Läsionen der Haut (Tricholemmome, Papillome des Lippenrots und der Mundschleimhaut, hyperkeratotische Papeln der Hände und Füße), hamartomatöse Tumoren der Mamma, der Ovarien, der Schilddrüse und des Gastrointestinaltraktes. Die klinische Differentialdiagnose zwischen Cowden-Syndrom und familiärer juveniler Polyposis kann schwierig sein. Die Ursache hierfür liegt in einer stark altersabhängigen Penetranz wichtiger Leitsymptome des Cowden-Syndroms ⁶⁵. Bevorzugt treten Karzinome der Mamma und der Schilddrüse auf. Das Lebenszeitrisiko für Frauen mit dem Cowden-Syndrom für Mammakarzinome muss nach heutigem Wissensstand bei 25–50% eingeordnet werden ^{65, 66}. Das Lebenszeitrisiko für Schilddrüsenkarzinome liegt bei 3–10% ⁶⁷. Das Risiko für kolorektale Karzinome ist nach heutigem Kenntnisstand nicht erhöht. Entsprechend gelten für Patienten mit Cowden-Syndrom keine besonderen Vorsorgeempfehlungen ⁵.

3.4. HNPCC – Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom

Das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC) wird autosomal-dominant vererbt und liegt etwa 5–10% aller kolorektalen Karzinome zugrunde. Anlageträger für HNPCC haben ein Lebenszeitrisiko von 70–80% ein kolorektales Karzinom zu entwickeln. Zusätzlich treten auch extrakolonische Neoplasien wie Endometrium-, Ovarial-, Magen- und Dünndarmkarzinome, Karzinome des hepatobiliären Systems sowie Urothelkarzinome des Nierenbeckens und Harn-

leiters auf. Kombinationen mit Hauttumoren (Keratoakanthome, Talgdrüsenadenome) werden als Muir-Torre-Syndrom, die Kombination mit Hirntumoren als Turcot-Syndrom bezeichnet ⁶⁸. Kolonkarzinome bei HNPCC-Patienten treten im Median im 44. Lebensjahr auf. Mehr als 50% dieser Karzinome befinden sich im rechtsseitigen Kolon ⁶⁹. Die klinische Diagnose HNPCC kann anhand der Amsterdam-Kriterien gestellt werden (s. Tabelle) ⁷⁰. In 50–70% gelingt bei positiven Amsterdam-Kriterien der Nachweis einer Keimbahnmutation.

Grundlage der Tumorentstehung bei Anlageträgern für ein HNPCC sind Keimbahnmutationen im Mismatch-Repair-System. Bislang konnten Keimbahnmutationen in fünf verschiedenen Genen nachgewiesen werden: hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6. Über 90% der bislang identifizierten Mutationen liegen in den Genen hMSH2 und hMLH1 ⁷¹. Die Mutationen der

Amsterdam-Kriterien I/II

(alle Kriterien müssen erfüllt sein)

1. Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom, oder einem Karzinom des Endometriums, Ovars, Magens, Dünndarms, hepatobiliären Systems oder Urothels (Ureter/Nierenbecken), wobei ein Angehöriger mit den beiden anderen erstgradig verwandt sein muss. FAP muss ausgeschlossen sein.
2. Wenigstens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen.
3. Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. LJ.

Bethesda-Kriterien

(ein Kriterium muss erfüllt sein)

definieren den Personenkreis, deren Tumoren auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden sollen

1. Personen mit positiver Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien I/II
2. Personen mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder HNPCC-assoziierten Tumor-Erkrankungen (Endometrium, Ovarien, Magen, Gallengang, Dünndarm, Urothel)
3. Personen mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradig Verwandten mit kolorektalem Karzinom und/oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung (einer davon vor dem 45. LJ) und/oder kolorektalem Adenom vor dem 40. LJ
4. Personen mit Kolon- oder Endometriumkarzinom vor dem 45. LJ
5. Personen mit rechtsseitigem, histologisch undifferenziertem kolorektalem Karzinom vor dem 45. LJ
6. Personen mit kolorektalem Karzinom vom Siegelring-Zell-Typ vor dem 45. LJ
7. Personen mit Adenom vor dem 40. LJ

DNA-Reparaturenzyme sind für die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) verantwortlich, die sich in 90% der Tumoren von Patienten mit HNPCC nachweisen lässt. Durch den Defekt der DNA-Reparaturenzyme können die bei der Zellteilung entstehenden Basenfehlpaarungen nicht mehr korrigiert werden. Solche Fehlpaarungen treten besonders leicht an Stellen repetitiver kurzer DNA-Fragmente auf (so genannte Mikrosatelliten). In reparaturdefizienten HNPCC-Tumoren findet sich deshalb typischerweise an vielen Stellen des Genoms ein vom Wildtyp der normalen Zellen abweichendes Mikrosatellitenmuster, was zur Bezeichnung „Mikrosatelliteninstabilität“ geführt hat.

Die Bethesda-Kriterien stellen eine Erweiterung der Amsterdam-Kriterien dar, da durch die Amsterdam-Kriterien eine Reihe von HNPCC-Familien nicht erfasst werden. Die Bethesda-Kriterien bilden die Grundlage für die Indikation zu einer Mikrosatellitenanalyse⁷². Personen, die die Amsterdam-Kriterien, oder eines der Bethesda-Kriterien 2 bis 7 (bei Tumoren mit Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität) erfüllen und deren Verwandte, die aufgrund des Erbgangs als Genträger in Betracht kommen, sind Risikopersonen für ein HNPCC. Erfüllen Individuen die Bethesda-Kriterien, jedoch ohne Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität des Tumors, ist das Vorliegen von HNPCC unwahrscheinlich. Um unter den Risikopersonen die Genträger zu identifizieren, sollte im Alter von 18 Jahren nach genetischer Beratung eine molekulargenetische Untersuchung in ausgewiesenen Zentren durchgeführt werden. Hierzu ist die Identifizierung des verantwortlichen Gendefekts bei einem Betroffenen aus der Familie Voraussetzung. Der fehlende Nachweis einer Keimbahnmutation eines Mismatch-Repair-Gens bei einer Risikoperson, bei zuvor erfolgtem Nachweis dieser Keimbahnmutation beim Indexpatienten, schließt eine Krankheitsdisposition mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Regelmäßige engmaschige Vorsorgeuntersuchungen sind daher nicht mehr erforderlich. Es gelten jedoch die allgemeinen Krebsvorsorgemaßnahmen der Normalbevölkerung. Risikopersonen für ein HNPCC sollten grundsätzlich ab dem 25. Lebensjahr jährlich komplett koloskopiert werden⁷³, eine Sigmoidoskopie reicht aufgrund der gehäuften rechtsseitigen Tumorlokalisation nicht aus. Bei Anlageträgerinnen beträgt das Risiko, bis zum 70. Lebensjahr ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, 40–60%, für ein Ovarialkarzinom über 10%⁶⁹. Bei weiblichen Risikopersonen (Genträger oder kein Ausschluss als Genträger) sollte daher spätestens ab dem 30. Lebensjahr zusätzlich zur jährlichen gynäkologischen Untersuchung ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt werden. Wenn in der Familie gehäuft Magenkarzinome aufgetreten sind, sollte ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine Ösophagogastroduodenoskopie vorgenommen werden. Wegen des erhöhten Risikos von Urothelkarzinomen (um fünf Prozent) sollte eine urinzytologische Untersuchung durchgeführt werden. Ein kleiner Teil der Genträger entwickelt hepatobiliäre oder Pankreaskarzinome, so dass zusätzlich Oberbauchsonographien erfolgen sollten.

Da durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen Karzinome in einem Stadium entdeckt werden, das bei fast allen Patienten eine R0-Resektion erlaubt, sollte – schon im Sinne der Lebensqualität – keine prophylaktische Kolektomie erfolgen. Bei Nachweis eines Karzinoms werden die Patienten nach tumorchirurgischen Gesichtspunkten operiert. Das Risiko eines kolorektalen Karzinoms im verbliebenen Dickdarm und das Risiko von extrakolonischen Neoplasien bleibt jedoch deutlich erhöht. Aus diesem Grund muss die Überwachung der Patienten auch postoperativ nach dem gleichen Muster wie vor der Operation fortgesetzt werden⁵.

3.5 Sporadische Polypen/Adenome (inkl. Polypektomie – Nachsorge)

Der Begriff „Polyp ist rein deskriptiv und sagt nichts über den feingeweblichen Aufbau oder die biologische Dignität dieser makroskopisch erkennbaren Struktur aus“. Eine endoskopische Intervention wird daher in der Regel ohne diese Information durchgeführt.

Jährliche Untersuchungen ab dem 25. LJ

1. Körperliche Untersuchung
2. Abdomensonographie
3. Komplette Koloskopie
4. Gynäkologische Untersuchung einschließlich transvaginaler Sonographie
5. Urinzytologie
6. Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (nur bei familiär gehäuften Magenkarzinomen)

Tab. 4: Diese Vorsorgeuntersuchungen werden für folgenden Personenkreis empfohlen:

- *Nachgewiesene Mutationsträger*
- *An einem Karzinom Erkrankte und Risikopersonen aus Amsterdam-I/-II-Familien (mit unbekanntem Mutationsstatus)*
- *Patienten und Risikopersonen aus Familien mit positiven Bethesda-Kriterien und nachgewiesener Mikrosatelliten-Instabilität.*

Polypen lassen sich in neoplastische (Adenome und Karzinome) und nicht-neoplastische (vorwiegend hyperplastische) Polypen einteilen. Diese Einteilung ist nur histologisch möglich und hat für das weitere Vorgehen nach Polypenabtragung Konsequenzen. Gemeinsames Merkmal neoplastischer Polypen ist die zelluläre Dysplasie, die von gering bis zum Karzinom reicht. Adenome werden histologisch entsprechend dominierender Struktur eingeteilt als tubulös, villös oder tubulovillös mit jeweils unterschiedlichem Risiko, sich zu einem Karzinom zu entwickeln. Diese Entwicklung wird auch als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet und zeichnet sich molekulargenetisch durch charakteristische Mutationen aus ⁷⁴.

Eine Untersuchung an 226 Patienten mit Nachweis von mindestens einem Polypen über 10 mm Durchmesser konnte zeigen, dass das Entartungsrisiko im Verlauf der Zeit zunimmt und nach 10 Jahren 8%, nach 20 Jahren 24% beträgt, sofern keine Intervention erfolgt ⁷⁵. Größe und villöse Anteile der Polypen gelten als unabhängige Risikofaktoren ⁷⁶. Bei isoliertem Auftreten eines tubulovillösen/villösen Adenoms oder einer Adenomgröße von mehr als 1 cm besteht ein etwa 3faches, bei multiplen Adenomen ein etwa 6faches Risiko für das Entstehen von Kolonkarzinomen ⁷⁷.

Durch Polypektomie von Adenomen lässt sich die Inzidenz kolorektaler Karzinome um bis zu 90% reduzieren ¹. Die Rezidivrate für das erneute Auftreten von Adenomen nach durchgeführter Polypektomie wird in der Literatur mit 6–30% pro Jahr angegeben ⁷⁸. In einer Studie aus dem Jahr 1995 wurde die Rezidivrate von Adenomen nach Polypektomie mit der Inzidenz innerhalb des gleichen Zeitraumes verglichen ⁷⁹. Nach 3 Jahren lag die Rezidivrate mit 42% deutlich höher als die Inzidenz mit 16%.

Aufgrund der erhöhten Rezidivrate ist ein Überwachungsprogramm nach Polypektomie von Adenomen erforderlich. In einer randomisierten Studie mit fast 1 500 Personen wurde die Effektivität einer Kontrollkoloskopie nach einem und drei Jahren mit der Durchführung nur einer Kontrollkoloskopie nach drei Jahren verglichen ⁸⁰. Hierbei zeigte sich eine gleiche Effektivität für die einmalige Kontrollkoloskopie nach drei Jahren. Für beide Gruppen betrug der Patientenanteil

mit fortgeschrittenen Adenomen (definiert als Größe > 1 cm oder Nachweis von schwerer Dysplasie oder Karzinom) 3,3%. Nach kompletter Abtragung von Adenomen sollte daher unabhängig von Adenomgröße und Dysplasiegrad eine Kontrollendoskopie nach 3 Jahren erfolgen⁸⁰. Ist diese unauffällig, kann das Überwachungsintervall auf 5 Jahre verlängert werden⁸¹. In kürzlich veröffentlichten Daten von 697 Patienten zeigte sich, dass bei Nachweis eines Adenoms < 1 cm bei der Erstuntersuchung in lediglich 3,9% der Patienten bei einer innerhalb von 42 Monaten durchgeführten Kontrollkoloskopie Adenome mit entweder tubulovillösen, villösen oder dysplastischen Anteilen, Karzinome oder ≥ 4 Adenome nachgewiesen werden konnten. Diese Rate lag deutlich unter derjenigen von Patienten mit entweder mehreren Adenomen oder einem Adenom mit einer Größe von mehr als 1 cm⁸². Die Autoren folgern, dass in dieser Patientengruppe aufgrund des deutlich geringeren Rezidivrisikos erwogen werden kann, die Kontrollendoskopie später als nach den sonst üblichen 3 Jahre durchzuführen.

Nach Abtragung nichtneoplastischer Polypen besteht keine Notwendigkeit einer speziellen endoskopischen Nachsorge.

Polypen > 5 mm sollten durch Polypektomie, Polypen ≤ 5 mm mit der Zange komplett entfernt werden. Werden im distalen Kolon Adenome nachgewiesen, geht dies mit einer deutlich erhöhten Inzidenz proximaler Läsionen einher. Dies konnte auch für Adenome unter 5 mm Durchmesser nachgewiesen werden^{83, 84}. Bei Nachweis von Adenomen im distalen Kolon ist daher unabhängig von der Größe eine komplette Koloskopie durchzuführen.

Die Datenlage zum Vorgehen bei Nachweis hyperplastischer Polypen im distalen Kolon ist uneinheitlich. Während in einigen Studien gehäuft proximale Neoplasien nachgewiesen werden konnten^{85–88}, zeigt sich in der Mehrzahl der Studien kein Zusammenhang^{81, 89–93}, so dass eine weitere Abklärung mittels Koloskopie nicht erforderlich zu sein scheint.

In ungefähr 5% der Adenome finden sich karzinomatöse Anteile mit Durchbruch der Muskularis mucosae in die Submukosa (= pT1)⁹⁴. Bei durchschnittlich 10% dieser Patienten kommt es nach lokaler Abtragung mittels Polypektomie entweder zum lokalen Rezidiv, oder es liegen bereits Lymphknotenmetastasen vor⁹⁵. Zur Risikostratifizierung sollte für Adenome mit karzinomatösen Anteilen eine Einteilung in „low risk“ (hoch- oder mittelgradige Differenzierung [G1/G2] und kein Nachweis von Lymphgefäßbrüchen [L0]) oder „high risk“ (niedrig bis entdifferenziert [G3/G4] und/oder Lymphgefäßbrüche [L1]) erfolgen⁹⁶. Da maligne Adenome der „high risk“ Gruppe mit einer Lymphknotenmetastasierungsrate bis zu 36% einhergehen⁹⁴, ist bei diesen Patienten eine chirurgische Resektion entsprechend onkologischer Standards erforderlich. Für „low risk“ Läsionen fanden sich in mehreren Untersuchungen nach sicherer Abtragung im Gesunden im Verlauf kein Hinweis für Lokalrezidive oder Metastasen, so dass in diesen Fällen keine zusätzliche chirurgische Intervention erforderlich ist⁹⁷.

Die Nachsorge nach Abtragung von Adenomen mit Karzinom (pT1) erfolgt ebenfalls in Abhängigkeit von der Risikoklassifikation (low risk/high risk):

low risk: (pT1, G1, G2, L0): Kontrollendoskopie nach 6, 24 und 60 Monaten

high risk: (pT1, G3, G4 und/oder L1): Radikale chirurgische Therapie und anschließend Kontrollendoskopie nach 24 und 60 Monaten.

3.6 Patienten nach kolorektalem Karzinom – Nachsorge

Die koloskopische Überwachung nach einer Dickdarmkarzinomresektion dient dazu, ein intraluminales Rezidiv und metachrone Adenome oder Karzinome auszuschließen. Das Risiko eines

Anastomosenrezidivs, das überwiegend in den ersten 2 postoperativen Jahren auftritt, liegt zwischen 3,3 und 10,6% ⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Da die Effektivität des Nachsorgeprogramms in der letzten Zeit zunehmend in die Diskussion geraten ist, stratifizieren aktuelle Nachsorgerichtlinien ⁵ die Nachsorgeempfehlungen nach dem Tumorstadium und dem Tumortyp (Rektumkarzinom bzw. Kolonkarzinom). Besonders bei den Patienten mit einem frühen Tumorstadium I ist nach R0-Resektion in Anbetracht der geringen Rezidivrate und der günstigen Prognose durch regelmäßige Nachuntersuchungen kein prognostischer Gewinn zu erwarten. Eine Koloskopie nach 2 und 5 Jahren dient der Früherkennung von Zweittumoren (s. Tab. 5 und 8). Abweichung hiervon kann im Einzelfall bei Annahme eines hohen Rezidivrisikos aufgrund des intraoperativen Befundes (z.B. erhöhtes Lokalrezidivrisiko nach intraoperativer Tumoröffnung) oder eines pathohistologischen Befundes (z.B. erhöhtes Risiko für Lebermetastasen bei Invasion der Venen oder G3/4-Tumoren) eine regelmäßige oder engmaschige Nachsorge angezeigt sein.

Nach palliativer Tumorresektion (R2-Resektion) sollte eine symptomorientierte Nachbetreuung durchgeführt werden.

Regelmäßige Nachuntersuchungen nach operativer Therapie beim Kolonkarzinom sind zu empfehlen bei Patienten nach R0-Resektion von Tumoren des Stadiums II und III, sofern der Allgemeinzustand und die Lebenserwartung einen Eingriff bei Rezidiv vertretbar erscheinen (⁵ – siehe Tabelle).

3.7 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Colitis ulcerosa

Im Vergleich zur Normalbevölkerung besitzen Patienten mit Colitis ulcerosa ein signifikant erhöhtes kolorektales Karzinomrisiko. Es steigt mit der Ausdehnung und der Dauer der Erkrankung an und wird durch das Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) zusätzlich erhöht.

Für die linksseitige Colitis besteht ein 2,8fach und für die totale Colitis ein 14,8fach erhöhtes Risiko. Ab einer Erkrankungsdauer von 8–10 Jahren ist das Karzinomrisiko signifikant erhöht. Auch nach ileorektaler Anastomose oder Anlage eines Ileostomas mit verbliebenem Rektumstumpf existiert ein erhöhtes Karzinomrisiko im Rektum ^{101, 102}. Nach einer Metaanalyse ¹⁰³, die sich auf 116 Studien stützt, beträgt die Prävalenz des kolorektalen Karzinoms bei Colitis ulcerosa Patienten 3,7%. In dieser zusammenfassenden Studie lagen die kolorektalen Karzinominzidenzraten bei 2% nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren, bei 9% bei einer Erkrankungsdauer von 20 Jahren und bei 19% bei einer Erkrankungsdauer von 30 Jahren.

Bei der endoskopischen Überwachung von Colitispatienten wird nach dysplastischen Veränderungen des Epithels gefahndet. Die Dysplasie ist als eine eindeutige neoplastische Transformation des Epithels definiert ^{104, 105}. Die Dysplasieklassifikation wird unterteilt in:

- keine Dysplasie
- fragliche Dysplasie
- Dysplasie
- niedriggradig
- hochgradig

Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass die Identifikation einer Dysplasie sehr von der Erfahrung des beurteilenden Pathologen abhängig ist und die Klassifikation der Dysplasie

eine erhebliche inter- und intraindividuellen Variabilität unterworfen ist. Dies ist der Hintergrund für die Bemühungen, komplementäre und objektivere Analysemethoden ergänzend einzuführen (z.B. Fluoreszenzendoskopie, Durchflusszytometrie, p53-Analyse). Bei der Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten¹⁰⁶ wurde von einer Minorität die Meinung vertreten, dass die DNA-Durchflusszytometrie – wo verfügbar – zur ergänzenden Risikoabschätzung im Rahmen von Überwachungsprogrammen eingesetzt werden kann.

Die Argumentation für Überwachungsprogramme beruht auf der Überlegung, dass die Dysplasie eine spätere Kolonkarzinomentwicklung vorhersagt sowie auf dem erhöhten Karzinomrisiko bei Colitispatienten. Für Patienten mit (sub)totaler Colitis ulcerosa, die mehr als 8 Jahre besteht, oder linksseitiger Colitis, die mehr als 15 Jahre besteht, soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien in jährlichen Abstand erfolgen.

Es existieren bisher keine prospektiven randomisierten Studien, die den Wert der koloskopischen Überwachung bewiesen hätten. Fünf retrospektive Studien kommen jedoch übereinstimmend zu der Schlussfolgerung, dass die koloskopische biopsische Überwachung zu einer Reduktion der kolorektalen Karzinom mortalität führt. Diese Prognoseverbesserung wird erreicht durch eine höhere Detektionsrate von Karzinomen in früheren Tumorstadien in der überwachten Gruppe im Vergleich zur nicht überwachten Gruppe¹⁰⁷.

Nach den o.g. Erkrankungsdauern für eine (sub)totale Colitis bzw. linksseitige Colitis soll durch eine Koloskopie mit multiplen Stufenbiopsien alle 10 cm der Grundstock für die weitere Risikoabschätzung gelegt werden. Nach den Leitlinien der DGVS (Schmiegel, 2000) sind 2–4 Biopsien in Abstand von 10–12 cm zu entnehmen. Die Biopsien sollen aus allen makroskopisch auffälligen, aber auch aus makroskopisch unauffälligen Schleimhautarealen entnommen werden.

Die Koloskopie sollte nicht im floriden Stadium durchgeführt werden, da dann die Dysplasiebeurteilung erschwert ist. Eventuell ist hierbei eine intensivierte Therapie der Colitis ulcerosa hilfreich.

Bei positiven Dysplasienachweis muss vor einer geplanten Operation ein pathohistologisches Konsil bei einem in der Dysplasiebeurteilung erfahrenen Pathologen zwingend eingeholt werden. Beim Nachweis einer Dysplasie und deren Bestätigung durch einen zweiten Pathologen spielt im Gegensatz zu älteren Empfehlungen der Dysplasiegrad keine Rolle mehr für die Entscheidung zur Kolektomie bzw. Proktokolektomie¹⁰⁸. Bei Vorliegen von fraglichen Dysplasien ist eine endoskopische Kontrolle nach Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie innerhalb von 6 Monaten durchzuführen.

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung				+			+
Koloskopie*				+			+

* Drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich. Nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie.

Tab. 5: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium I

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+
Rektoskopie o. Sigmoidoskopie, evtl. Endosonographie	+	+	+				
Koloskopie [*]				+			+

^{*} Drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich. Nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie. Nach endoskopischer Abtragung eines gestielten Polypen mit T1-Karzinom „low risk“ sind bei tumorfreier Polypenbasis die Nachuntersuchungen nach zwölf und 18 Monaten entbehrlich.

Tab. 6: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom nach lokaler Exzision

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomensonographie	+	+	+	+	+	+	+
Röntgenthorax (in zwei Ebenen)		+		+	+		+
Nach Rektumresektion: Rektoskopie oder Sigmoidoskopie, evtl. Endosonographie	+	+	+		+ ¹	+ ¹	
Koloskopie ²				+			+
Spiralcomputertomographie Becken	Drei Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie)						

¹ Nach adjuvanter Strahlen-/Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive.
² Drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich. Nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie.
³ Tumoren, die nicht eindeutig dem Rektum oder Sigma zuzuordnen sind (sog. Rektosigmoidkarzinome) werden in der Tumornachsorge wie Rektumkarzinome behandelt.

Tab. 7: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom³ im Stadium UICC II + III

Bei Nachweis eines adenomatösen Polypens reicht die endoskopische Polypektomie aus, wenn in der Nachbarschaft des Polypens und im Restkolon eine Dysplasie durch multiple Stufenbiopsien ausgeschlossen werden kann.

Bei Patienten mit einer Ileocolitis oder Colitis Crohn kann eine generelle koloskopische Überwachung noch nicht empfohlen werden, da in Anbetracht der divergierenden Studienergebnisse keine sichere Abschätzung des Kolonkarzinomrisikos möglich ist ^{5, 109}.

3.8 Ureterosigmoidostomie

Bei der Ureterosigmoidostomie scheint ein erhöhtes Karzinomrisiko nach einem post-operativen Intervall von über 10 Jahren aufzutreten. Eine Sigmoidoskopie alle 2 bis 3 Jahre erscheint ausreichend zu sein ¹¹⁰.

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	+ ¹			+			+
Koloskopie*	+ ¹			+			+

* Drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich. Nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie

¹ Nach endoskopischer Abtragung

Tab. 8: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC Stadium I

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomensonographie	+	+	+	+	+	+	+
Röntgenthorax		+		+	+		+
Koloskopie*				+			+

* Drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich. Nach dem fünften Jahr Koloskopie alle 3 Jahre
 CT-Abdomen symptomorientiert (CEA-Anstieg etc.)
 HNPCC: ohne subtotale Kolektomie: jährlich Koloskopie, wenn kein Adenomnachweis in der Voruntersuchung; nach subtotaler Kolektomie: jährliche Rektoskopie
 Spiralcomputertomographie Abdomen befundorientiert (z.B. bei unklarem Sonographiebefund, CEA-Anstieg)

Tab. 9: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC Stadium II-II

Literatur

- 1 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993; 329: 1977-1981
- 2 Simon JB. Occult blood screening for colorectal carcinoma: a critical review. Gastroenterology 1985; 88: 820-837
- 3 Winawer SJ, St. John J, Bond J et al. Screening of averagerisk individuals for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ 1990; 68: 505-513
- 4 Porschen R, Kruijs W, Strohmeyer G. Faecal occult blood testing: comparative evaluation of a two hole versus a three hole single slide test. Hepato-Gastroenterology 1993; 40: 191-193
- 5 Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P et al. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge bei Risikopatienten – Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. Z Gastroenterol 2000; 38: 49-76
- 6 Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. BMJ 1998; 317: 559-565
- 7 Neugut AI, Pita S. Role of sigmoidoscopy in screening for colorectal cancer: a critical review. Gastroenterology 1988; 95: 492-499
- 8 Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med 1992; 326: 653-657

- 9 Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1572-1575
 - 10 Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1741-1748
 - 11 Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1311-1318
 - 12 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642
 - 13 Aldridge MC, Sim AJ. Colonoscopy findings in symptomatic patients without X-ray evidence of colonic neoplasms. *Lancet* 1986; ii: 833-834
 - 14 Phillip J, Dralle S. Vorbereitung zur Koloskopie – welche Methoden eignen sich? *Internist* 1985; 26: 2-5
 - 15 Scholer SG, Schafer DF, Potter JF. The effect of age on the relative potency of midazolam and diazepam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 145-147
 - 16 Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1769-1772
 - 17 Hoff G, Vatn M. Epidemiology of polyps in the rectum and sigmoid colon. Endoscopic evaluation of size and localization of polyps. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 356-360
 - 18 Glick S, Teplick S, Balfe D et al. Large colonic neoplasms missed by endoscopy. *Am J Radiol* 1989; 152: 513-517
 - 19 Wayne JD. What is the gold standard for colon polyps? *Gastroenterology* 1997; 112: 292-294
 - 20 Murakami R, Tsukuma H, Kanamouri S et al. Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. *Int J Cancer* 1990; 46: 159-164
 - 21 Piper JD, Carr-Locke DL. Colonic tumors. *Endoscopy* 1992; 24: 80-94
 - 22 Frühmorgen P. Rekt- und Koloskopie. In: Blum AL, Siewert JR, Ottenjann R, Lehr L, eds. *Aktuelle Gastroenterologische Diagnostik*. Berlin: Springer; 1985:266-275
 - 23 Jass JR, Sobin LH. Histological typing of colorectal tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin: Springer; 1989
 - 24 Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669-1674
 - 25 Bonelli L, Martinez H, Conio M. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988; 41: 513-517
 - 26 Kune GA, Kune S, Watson LF. The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *World J Surg* 1989; 13: 124-129
 - 27 Sondergaard JO, Bulow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 1991; 47: 202-206
 - 28 St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Int Med* 1993; 118: 785-790
 - 29 Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, O'Toole KM, Diamond BE. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 523-529
 - 30 Rozen P, Fireman Z, Figer A, Legum C, Ron E, Lynch HT. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. *Cancer* 1987; 60: 248-254
 - 31 Guillem JG, Bastar AL, Ng J, Huhn JL, Cohen AM. Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1004-1007
 - 32 Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128: 900-905
 - 33 Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-87
 - 34 Bülow S, Faurschou NT, Bulow C, Bisgaard ML, Karlsen L, Moesgaard F. The incidence rate of familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 88-91
 - 35 Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 639
 - 36 Foulkes WD. A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *Q J Med* 1995; 88: 853-863
 - 37 De Cosse JJ, Bülow S, Neale K et al. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992; 79: 1372-1375
 - 38 Vasen HF, Bülow S, Myrholm T et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997; 40: 716-719
-

- 39 Brensinger JD, Laken LJ, Luce MC et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut* 1998; 43: 548-552
 - 40 Soravia C, Berk T, Madlensky L et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1290-1301
 - 41 Scully RE. Sex cord tumor with annular tubules a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1970; 25: 1107-1121
 - 42 Coen P, Kulin H, Ballantine T et al. An aromatase-producing sex-cord tumor resulting in prepubertal gynecomastia. *N Engl J Med* 1991; 324: 317-322
 - 43 Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, Kohroggi N, Yao T, Fujishima M. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 953-957
 - 44 Wang ZJ, Ellis I, Zauber P et al. Allelic imbalance at the LKB1 (STK11) loca in tumours from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for a hamaroma-(adenoma)-carcinoma sequence. *J Pathol* 1999; 188: 9-13
 - 45 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-1453
 - 46 Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-899
 - 47 Trau H, Schweach-Millet M, Fisher BK, Tsur H. Peutz-Jeghers syndrome and bilateral breast carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 788-792
 - 48 Young RH, Scully RE. Mucinous ovarian tumors associated with mucinous adenocarcinomas of the cervix. A clinicopathological analysis of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7: 99-111
 - 49 Pennazio M, Rosini FP. Small bowel polyps in Peutz-Jeghers: magement by combined push enteroscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 304-308
 - 50 Rossini FP, Arrigoni A, Pennazio M. Clinical enteroscopy. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 231-235
 - 51 Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 735-750
 - 52 Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-853
 - 53 Giardiello FM, Offerhaus JG. Phenotype and cancer risk of various polyposis syndromes. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1085-1087
 - 54 Houlston R, Bevan S, Williams A et al. Mutations in DPC4 (SMAD4) cause juvenile polyposis syndrome, but only account for a minority of cases. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1907-1912
 - 55 Howe JR, Ringold JC, Summers RW, Mitros FA, Nishimura DY, Stone EM. A gene for familial juvenile polyposis maps to chromosome 18q21.1. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1129-1136
 - 56 Höfting I, Pott G, Stolte M. Das Syndrom der Juvenilen Polyposis Coli. *Leber Magen Darm* 1993; 23: 107-112
 - 57 Sassatelli R, Bertoni G, Serra L, Bedogni G, Ponz DL. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. *Gastroenterology* 1993; 104: 910-915
 - 58 Höfting I, Pott G, Schrameyer B, Stolte M. Familiäre juvenile Polyposis mit bevorzugter Magenbeteiligung. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 480-483
 - 59 Coburn MC, Pricolo VE, DeLuca FG, Bland KI. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 386-391
 - 60 Woodford-Richens K, Bevan S, Chruchman M et al. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. *Gut* 2000; 46: 656-660
 - 61 Järvinen H, Franssila KO. Familial juvenile polyposis coli; increased risk of colorectal cancer. *Gut* 1984; 25: 792-800
 - 62 Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child* 1991; 66: 971-975
 - 63 Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 751-756
 - 64 Walpole IR, Cullity G. Juvenile polyposis: a case with early presentation and death attributable to adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Genet* 1989; 32: 1-8
 - 65 Hanssen AM, Fryns JP. Cowden syndrome. *J med Genet* 1995; 32: 117-119
 - 66 Longy M, Lacombe D. Cowden disease. Report of a family and review. *Ann Genet.* 1996; 39: 35-42
 - 67 Padberg GW, Schot JD, Vielvoye GJ, Bots GT, de Beer FC. Lhermitte-Cuclos disease and Cowden disease: a single phakomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 517-523
 - 68 Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-818
 - 69 Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Lifetime risk of different cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430-433
-

- 70 Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-425
 - 71 Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mut* 1997; 10: 89-99
 - 72 Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758-1762
 - 73 Burke W, Petersen G, Lynch P et al. Recommendations for follow-up care of individuals with inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1997; 277: 915-919
 - 74 Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532
 - 75 Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCary RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93: 1009-1013
 - 76 O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 371-379.77 Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658-662
 - 78 Neugut AI, Jacobson JS, DiVito I. Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 159-176
 - 79 Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 402-408
 - 80 Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 328: 901-906
 - 81 Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. *Ann Intern Med* 1993; 119: 836-843
 - 82 Noshirvani KC, van Stolku RU, Rybicki LA, GJ B. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 433-437.
 - 83 Read TE, Read JD, Butterly LF. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 1997; 336: 8-12
 - 84 Sciallero S, Bonelli L, Aste H et al. Do patients with rectosigmoid adenomas 5 mm or less in diameter need total colonoscopy? *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 314-321
 - 85 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169-174
 - 86 Pennazio M, Arrigoni A, Risio M, Spandre M, Rossini FP. Small rectosigmoid polyps as markers of proximal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1121-1125
 - 87 Rokkas T, Karamaris A, Mikou G. Small polyps found at sigmoidoscopy: are they significant? *Hepatogastroenterol* 1993; 40: 475-477
 - 88 Foutch PG, DiSario JA, Pardy K, Mai HD, Manne RK. The sentinel hyperplastic polyp: a marker for synchronous neoplasia in the proximal colon. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1482-1485
 - 89 Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-168
 - 90 Sciallero S, Costantini M, Bertinelli E et al. Distal hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas: results from a multicentric study of colorectal adenomas. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 124-130
 - 91 Provenzale D, Garrett JW, Condon SE, Sandler RS. Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. *Ann Intern Med* 1990; 113: 760-763
 - 92 Rex DK, Smith JJ, Ulbright TM, Lehman GA. Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. *Gastroenterology* 1992; 102: 317-319
 - 93 Zauber A, Winawer SJ, Diaz B et al. The national polyp study (NPS): the association of colonic hyperplastic polyps and adenomas. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1060
 - 94 Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 1989; 64: 1937-1947
 95. Wilcox GM, Anderson PB, Colacchio TA. Early invasiv carcinoma in colonic polyps: a review of the literature with emphasis on the assesment of the risk of metastasis. *Cancer* 1986; 57: 160-171
 - 96 Hermanek P. Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects. *Endoscopy* 1983; 15: 158-161
 - 97 Hackelsberger A, Frühmorgen P, Weiler H, Heller T, Seeliger H, Junghanns K. Endoscopic polypectomy and management of colorectal adenomas with invasive carcinoma. *Endoscopy* 1995; 27: 153-158
-

- 98 Barkin JS, Cohen ME, Flaxman M et al. Value of a routine follow-up endoscopy program for the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1988; 88: 1355-1360
- 99 Buhler H, Seefeld U, Deyhle P, Buchmann P, Metzger U, Ammann R. Endoscopic follow-up after colorectal cancer surgery. *Cancer* 1984; 54: 791-793
- 100 Devesa JM, Morales V, Enriquez JM et al. Colorectal cancer. The basis for a comprehensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 636-665
- 101 Ekbohm A, Helmick CG, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-1233
- 102 Porschen R, Strohmeyer G. Dysplasie und Karzinomrisiko bei Colitis ulcerosa. *Dtsch med Wschr* 1991; 116: 1682-1688
- 103 Eaden JA, Abrams K, Mayberry JF. The true risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1999; 116: A397
- 104 Borchard F, H. H., Hermanek P et al. Definition und klinische Bedeutung der Dysplasie im Verdauungstrakt. *Verh dtsch Ges Path* 1990; 74: 521-522
- 105 Riddell RH, Godman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease. Standardized classification with provisional clinical application. *Hum Path* 1983; 14: 931-968
- 106 Stange EF, Riemann J, von Herby A et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 19-72
- 107 Porschen R. Karzinomprophylaxe. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 51-54
- 108 Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71-74
- 109 Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357-359
- 110 Steward M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidoscopy: a colonoscopic survey. *Br J Surg* 1982; 69: 414-416

Prophylaxe und Überwachungsprogramm des kolorektalen Karzinoms

Bei Personen mit durchschnittlichem Risiko:

- Stuhltestung auf okkultes Blut: Jährlich ab dem 50. Lebensjahr (Evidenzgrad I A).
- Sigmoidoskopie: Alle 5 Jahre ab dem 50. Lebensjahr (Evidenzgrad II-2 B).
- Koloskopie: Bei positivem Blutnachweis im Stuhl, Polypen in der Sigmoidoskopie oder alle 10 Jahre ab dem 55. Lebensjahr (Evidenzgrad II-2 B).

Bei positiver Familienanamnese für Adenom oder Kolonkarzinom

- Verwandte mit Adenom vor dem 60. Lebensjahr: Koloskopie ab dem 40. Lebensjahr alle 10 Jahre. Verwandte mit Adenom nach dem 60. Lebensjahr: Koloskopie ab dem 40. oder 50. Lebensjahr alle 10 Jahre (Evidenzgrad III B).

Genetisch bedingte Kolonkarzinome

- Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), Risikopatienten aus FAP-Familien, APC-Mutationsträger: Ab dem 10. Lebensjahr genetische Beratung, jährliche Rektosigmoidoskopie, bei Polypnachweis jährliche Koloskopie (Evidenzgrad II-1 A). Bei klassischer Polyposis Proktokolektomie vor dem 20. Lebensjahr, danach jährliche Rektoskopie (Evidenzgrad II-1 A).
- Hereditäres Non-Polyposis Kolonkarzinom: Bestimmung der Risikopersonen nach den Amsterdam oder Bethesda Kriterien (Evidenzgrad III). Bei Risikopersonen molekulargenetische Untersuchung ab dem 18 Lebensjahr, jährliche Koloskopie ab dem 25. Lebensjahr (Evidenzgrad II-3 A).

Colitis ulcerosa

- Bei subtotaler Kolitis über 8 Jahre oder linksseitiger Colitis über 15 Jahre: Jährliche Koloskopie mit Stufenbiopsien (Evidenzgrad II-3 A). Bei Dysplasien in makroskopisch unauffälliger Schleimhaut oder in Läsionen oder „high grade dysplasien“: Kolektomie. Bei fehlenden Dysplasien: Kontrolle nach 3 Jahren.

Postoperative endoskopische Nachsorge nach R0-Resektion:

- Rektumkarzinom UICC-Stadium I: Koloskopie nach 24 und 60 Monaten (Evidenzgrad II-3 A).
- Rektumkarzinom nach lokaler Exzision und Rektumkarzinom UICC-Stadium II und III: Rekto- bzw. Sigmoidoskopie nach 6, 12, 18 Monaten. Koloskopie nach 24 und 60 Monaten, dann alle 3 Jahre (Evidenzgrad II-3 A).
- Kolonkarzinom UICC-Stadium I: Koloskopie nach 6, 24 und 60 Monate, dann alle 3 Jahre (Evidenzgrad II-3 A).
- Kolonkarzinom UICC-Stadium II und III: Koloskopie nach 24 und 60 Monate, dann alle 3 Jahre.
- Bei HNPCC ohne totale Kolektomie: jährliche Kolo- bzw. Rektoskopie (Evidenzgrad II-3 A).