

Tumor Zentrum Berlin

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) e.V.

SCHRIFTENREIHE DES TUMOR ZENTRUM BERLIN

KOLOREKTALE KARZINOME*

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

3. überarbeitete Auflage 2006

Projektgruppe Gastrointestinale Tumoren

Leiter: Prof. Dr. Dr. h.c. P. M. Schlag

Herausgeber:

Tumor Zentrum Berlin e.V.
Robert-Koch-Platz 7
10115 Berlin

© Tumor Zentrum Berlin

Letzte Aktualisierung: März 2006
Geplante Überarbeitung: Ende 2008

Tumor Zentrum Berlin

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) e.V.

Projektgruppe: Gastrointestinale Tumoren

Kolorektale Karzinome

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie*

verfasst von

Prof. Dr. P. M. Schlag, Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie,
Universitätsklinikum Charité, Campus Buch,
Robert-Rössle-Tumorklinik im HELIOS Klinikum Berlin
Tumorzentrum Berlin Buch

OA Dr. A. Kretschmar, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie
Universitätsklinikum Charité, Campus Buch,
Robert-Rössle-Tumorklinik im HELIOS Klinikum Berlin
Tumorzentrum Berlin Buch

OA Dr. St. Koswig, Klinik für Radioonkologie
Universitätsklinikum Charité, Campus Buch
Robert-Rössle-Tumorklinik im HELIOS Klinikum Berlin
Tumorzentrum Berlin Buch

Prof. Dr. W. Hinkelbein, Direktor der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
PD Dr S. Höcht, Oberarzt, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Tumorzentrum Universitätsklinikum Benjamin Franklin

Prof. Dr. V. Budach, Direktor der Klinik für Strahlentherapie,
Universitätsklinikum Charité, Campus Charite Mitte und Campus Berlin Buch
Prof. Dr. M. Dietel, Direktor des Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte
Tumorzentrum Berlin-Charité e.V.

Prof. Dr. Dr. A. Holzgreve, Chefarzt der Chirurgischen Klinik,
Klinikum Neukölln – Vivantes GmbH
Prof. Dr. P. Feyer, Chefarztin der Klinik für Strahlentherapie,
Klinikum Neukölln – Vivantes GmbH
Tumorzentrum Neukölln

Prof. Dr. H. Riess, Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum
Prof. Dr. P. Wust; Klinik für Strahlenheilkunde,
Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum
Tumorzentrum Berlin-Charité e.V.

*) Diese Leitlinie basiert auf der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft 2004. Die Überarbeitung berücksichtigt die regionale Versorgungssituation in Berlin.

Empfehlungen zur Therapie des Rektumkarzinoms	5
1. Präoperative Diagnostik	5
1.1 Obligatorische apparative Untersuchungen	5
1.2 Ergänzende Untersuchungen	5
1.3 Präoperative histologische Diagnostik	6
2. Präoperative (neoadjuvante) Tumorthherapie bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen	7
3. Operative Therapie mit kurativem Ziel	8
3.1 Standardverfahren	8
3.2 Lokale Tumorexzision	9
3.3 Sondersituationen	9
4. Intraoperative pathohistologische Diagnostik	10
5. Postoperative Diagnostik	10
6. Adjuvante Therapie	11
6.1 Patienten nach primärer simultaner Radiochemotherapie und Resektion nach einem Intervall von etwa vier bis sechs Wochen:	11
6.3 Patienten, die primär operiert wurden:	12
6.4 Adjuvante Chemotherapie beim Rektumkarzinom	13
7. Palliativmassnahmen	13
7.1 Operative Therapie	13
7.2 Strahlentherapie	14
7.3 Chemotherapie und Chemoimmuntherapie	15
8. Nachsorge	18
9. Rehabilitation	18

Empfehlungen zur Therapie des Kolonkarzinoms	20
1. Präoperative Diagnostik	20
1.1 Obligatorische apparative Untersuchungen	20
1.2 Ergänzende Untersuchungen	20
2. Präoperative neoadjuvante Therapie	20
3. Operative Therapie	20
3.1 Karzinome des Zökums und des Colon ascendens	21
3.2 Karzinom der rechten Flexur und des proximalen Colon transversum	21
3.3 Transversumkarzinom	21
3.4 Tumoren der linken Kolonflexur	22
3.5 Karzinom des Colon descendens und proximalen Sigma	22
3.6 Tumoren des mittleren und distalen Sigmas	22
4. Therapeutische Sondersituationen	22
4.1 Multiviscerale Resektionen	22
4.2 Fernmetastasen	23
4.3 Mehrfachkarzinom des Kolorektums	23
4.4 Begleitende Kolonadenome	23
4.5 Colitis ulcerosa, familiärer Dickdarmkrebs (FAP, HNPCC)	23
4.6 Karzinomdiagnose am endoskopisch entfernten Polyp	23
4.7 Eingeschränkte Radikalität	24
4.8 Notfalloperationen	24
4.9 Laparoskopische Operation	24
5. Intra- und postoperative (pathohistologische) Diagnostik	24
6. Adjuvante Therapie	25
7. Palliativmassnahmen	26
8. Nachsorge	26

EMPFEHLUNGEN ZUR THERAPIE DES REKTUMKARZINOMS

Als Rektumkarzinom gelten Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anocutanlinie entfernt ist (internationales Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom, 1991). Die Therapie des Rektumkarzinoms sollte grundsätzlich auf der Basis einer histologischen Untersuchung geplant werden. Neben der prätherapeutischen Sicherung der Karzinomdiagnose ist eine Tumorklassifikation nach den Richtlinien der WHO/UICC anzustreben.

1. PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK

1.1 Obligatorische apparative Untersuchungen

Rektoskopie und Biopsie (zur exakten Höhenlokalisierung und histologischen Sicherung)

Koloskopie des gesamten Kolons (zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms oder Polyposis coli)

Bei endoskopisch nicht passierbarem, stenosierendem Rektumkarzinom empfiehlt es sich, den restlichen Darm intraoperativ palpatorisch und koloskopisch innerhalb von 3 Monaten postoperativ abzuklären.

Becken-MRT (möglichst mit Rektumspule in MERCURY-Technik) und/oder Endosonographie (zur Bestimmung der Tumortiefeninfiltration und des Lymphknotenstatus). Die Untersuchung ist zur Planung einer multimodalen (präoperativen Therapie) und zur Festlegung des chirurgischen Vorgehens obligat. Bei Tumordinfiltration in Nachbarorgane (Prostata, Uterus, Blase etc.) sind ergänzende Untersuchungen (Cystoskopie, endovaginaler US) erforderlich.

Sonographie Abdomen (vor allem Leber, Niere, Ureter)

Röntgenthorax in 2 Ebenen

Tumormarker CEA (CA 19–9)

Urinsediment

1.2 Ergänzende Untersuchungen

CT-Abdomen/Becken bei unklarem sonographischen Befund und Verdacht auf organüberschreitendes Tumorwachstum (MRT als Alternative zum CT)

Bei Verdacht auf lokale Infiltration zusätzliche urologische Untersuchung (Zystoskopie) bei männlichen Patienten bzw. gynäkologische Untersuchung bei Patientinnen.

Manometrie des Analsphinkterapparates obligatorisch vor tiefer oder intersphinkitärer Resektion.

Bei Verdacht auf Fernmetastasen oder Rezidiv kann PET hilfreich sein.

1.3 Präoperative histologische Diagnostik

1.3.1 Biopsie des Primärtumors

Bei Diagnose eines Karzinoms sollten – soweit möglich – auch Aussagen zum Tumortyp, Differenzierungsgrad und zu einer möglicherweise vorhandenen Lymphgefäßinvasion gemacht werden. Für die Bestimmung des Tumortyps ist die WHO-Klassifikation maßgeblich, die zwischen Adenokarzinom, muzinösem Adenokarzinom sowie weiteren, selteneren Karzinomtypen (z.B. Siegelringzellkarzinom, adenosquamöses Karzinom etc.) unterscheidet.

Bei der Bewertung des histologischen Differenzierungsgrades ist die Unterscheidung nach sog. „Low-grade-Karzinom“ und „High-grade-Karzinom“ für die Therapieplanung ausreichend. Als „High-grade-Karzinome“ werden schlecht differenzierte, muzinöse und nicht muzinöse Adenokarzinome (G3), Siegelringzellkarzinome, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome klassifiziert. Bei Vorliegen eines „High-grade Karzinoms“ empfiehlt es sich, einen größeren Sicherheitsabstand nach distal (2–3 cm am frischen Resektat ohne Zug gemessen) einzuhalten.

Die intratumorale Heterogenität, insbesondere größerer Karzinome, kann Ursache dafür sein, dass die „High-grade“-Qualität eines Tumors in einer Biopsie nicht erfasst wird. Die Diagnose „High-grade“-Karzinom schließt ebenso wie der Nachweis einer Lymphgefäßinvasion lokale Therapiemaßnahmen in kurativer Intention aus.

1.3.2 Polypektomie und lokale Tumorexzision

Bei ektomierten Adenomen bzw. lokalen Tumorexzisionen ist außer der histologischen Dignitätsbeurteilung (Adenom vs. Karzinom) auch die Vollständigkeit der Tumorentfernung histologisch zu verifizieren: Entfernung im Gesunden, Entfernung nicht im Gesunden, Entfernung zweifelhaft im Gesunden. Letztere Beurteilung sollte dann abgegeben werden, wenn Tumorgewebe im Bereich der durch die Diathermieschlinge verursachten Koagulationsnekrose liegt oder die Abtragungsfläche mangels einer Markierung bei der Endoskopie nicht identifiziert werden kann. Die definitive Unterscheidung zwischen einem Rektumadenom und einem „Adenom mit Adenokarzinom“ setzt Kenntnisse des Wachstumsverhaltens an der Basis des Polypen voraus. Deswegen ist die vollständige Polypektomie unabdingbare Voraussetzung für den Ausschluss bzw. die definitive Feststellung eines malignen Wachstums. Oberflächliche Biopsien aus Adenomen und aus Adenomen mit Adenokarzinom können ein gleichartiges histomorphologisches Bild bieten und gestatten keinen sicheren Ausschluss eines Karzinoms. Zur exakten pathologischen Beurteilung ist die Tuschemarkierung der Abtragungsfläche erforderlich.

Liegt histologisch ein Karzinom vor, so ist darüber hinaus der histologische Tumortyp, der Differenzierungsgrad sowie eine möglicherweise vorhandene Lymphgefäßinvasion zu dokumentieren. Dabei wird in gleicher Weise wie oben beschrieben zwischen „High-grade-Karzinomen“ und „Low-grade-Karzinomen“ unterschieden.

Eine Indikation zur radikalen Resektion ergibt sich

- a) bei Unvollständigkeit der Karzinomentfernung,
- b) bei High-grade Karzinomen (G3, G4),
- c) bei nachweisbarer Lymphgefäßinvasion,
- d) ab Invasion der Muscularis propria

Für alle Indikationen ist das individuelle Operationsrisiko einer radikalen Resektion zu berücksichtigen.

2. PRÄOPERATIVE (NEOAJUVANTE) TUMORTHERAPIE BEI LOKAL FORTGESCHRITTENEN REKTUMKARZINOMEN

Entsprechend der neuen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. wird bei einem bioptisch gesicherten Rektumkarzinom im klinischen Stadium II und III die neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie empfohlen. Diese präoperative Strahlentherapie kann als alleinige Kurzzeitstrahlentherapie oder als kombinierte Radiochemotherapie erfolgen. Bei der Kurzzeitvorbestrahlung erfolgt die Operation unmittelbar, möglichst innerhalb von 4 Tagen nach Ende, spätestens innerhalb einer Woche nach Abschluss der Radiotherapie. Bei der Radiochemotherapie erfolgt die Operation ca. 4-6 Wochen nach Ende der Kombinationstherapie.

Bei uT4-Tumoren ist die neoadjuvante Radiochemotherapie obligat. Ebenso sollte sie bei sehr tiefsitzenden Tumoren empfohlen werden, da möglicherweise durch die Tumorregression nach Radiochemotherapie der Sphinkter erhalten werden kann.

Bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie beträgt die tägliche Einzeldosis (ED) 1,8 Gy im Referenzpunkt (ICRU 50/62). Die Bestrahlung erfolgt 5x wöchentlich (Montag bis Freitag) in 28 Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy.

Simultan erfolgt hierzu eine kontinuierliche Chemotherapie mit 5-FU (als kontinuierliche Infusion über den gesamten Bestrahlungszeitraum mit 225 mg/m² pro 24 h oder in der ersten und der letzten Bestrahlungswoche mit 1000 mg/m²/d als Dauerinfusion über 5 Tage).

Sollte unter der 5-FU Therapie die sehr seltene 5-FU-bedingte Kardiotoxizität auftreten, so ist die 5-FU-Gabe zu beenden.

Auf die postoperative Fortsetzung der Chemotherapie wird im Kapitel 6 eingegangen (adjuvante Therapie).

Bei der Kurzzeitvorbestrahlung beträgt die tägliche Einzeldosis (ED) 5,0 Gy im Referenzpunkt (ICRU 50/62). Die Bestrahlung erfolgt innerhalb einer Woche 5mal (Montag-Freitag) bis zu einer Gesamtdosis von 25,0 Gy.

Das Zielvolumen bei beiden präoperativen Therapieverfahren ist identisch und umfasst neben dem makroskopischen Tumor auch den mesorektalen, präsakralen und iliacaal internen Lymphabfluss.

Derzeit laufende Studie:

Da derzeit unklar ist, welche der beiden präoperativen Behandlungsverfahren der Vorzug zu geben ist, wird von der Berliner Krebsgesellschaft nachfolgende Studie gefördert und empfohlen:

Präoperative Kurzzeitbestrahlung (5 x 5 Gy) vs. konventionelle präoperative Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, potentiell R0-resektablen (cT₂₋₃) Rektumkarzinom (Studienleitung Prof. Dr. Dr. h.c. P. M. Schlag, Prof. Dr. V. Budach, Robert-Rössle-Tumorklinik, Charité Campus Berlin Buch)

3. OPERATIVE THERAPIE MIT KURATIVEM ZIEL

3.1 Standardverfahren

Die operative Therapie des Rektumkarzinoms erfolgt in der Regel durch Resektion des tumortragenden Rektums im Gesunden mit En-bloc-Entfernung des Mesorektums und des regionären Lymphabflussgebietes. In streng selektierten Fällen (s.u.) ist eine kurative Behandlung auch durch lokale endoskopische mikrochirurgische oder chirurgische Tumorexzision (Vollwandresektion) möglich.

Folgende Operationsverfahren sind bei Einhaltung chirurgisch onkologischer Kriterien (s.u.) als gleichwertig anzusehen, wobei die Indikationsstellung von der Tumorlokalisation, der Tumorgröße und anderen Faktoren abhängig ist. Nach Möglichkeit sind kontinenserhaltende Verfahren zu bevorzugen:

1. die anteriore Resektion
2. die abdomino-perineale Rektumexstirpation
3. die intersphinktäre Rektumresektion (auch als abdomino-perineale Rektumresektion bezeichnet).
Diese Operation setzt besondere Erfahrungen voraus.

Die Operation in kurativer Absicht beinhaltet:

1. die Absetzung der A. mesenterica inferior zumindest unmittelbar distal des Abganges der A. colica sinistra
2. die komplette Entfernung des Mesorektums bei Karzinomen der unteren zwei Rektumdrittel und die partielle Mesorektumexzision bei Karzinomen des oberen Drittels
3. die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstandes (s.u.)
4. in der Regel die En-bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen (multiviszerale Resektion)
5. möglichst die Erhaltung der autonomen Nervenstränge (Plexus hypogastricus superior und inferior, Nn. erigentes)

Bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels ist ein aboraler Sicherheitsabstand von 5 cm in situ erforderlich. Dies entspricht am frischen, nicht gespannten Präparat einem Abstand von 3 cm. Die Sicherheitszone ergibt sich aus der Zielsetzung, das dem Rektum anhaftende Fettgewebe (Mesorektum) bis zur Durchtrennungsebene vollständig und nicht konusförmig zu entfernen. Jenseits dieser Sicherheitszone sind im Regelfall keine Satellitenmetastasen im Mesorektum zu erwarten.

Bei Karzinomen der unteren zwei Drittel des Rektums sollte das Mesorektum komplett bis zur Puborektalisschlinge entfernt werden. Die Rektumwand wird zur Anastomosierung nahe der Puborektalisschlinge durchtrennt. Bei gutem bis mäßigem Differenzierungsgrad ist ein aboraler Sicherheitsabstand an der Rektumwand von 2 cm ausreichend, bei „High-grade-Karzinomen“ ein aboraler Sicherheitsabstand von 5 cm in situ erforderlich (entspricht 2–3 cm am Resektat).

3.2 Lokale Tumorexzision

Eine lokale chirurgische Tumorexzision bei Rektumkarzinomen (Vollwandresektion) ist unter kurativer Zielsetzung vertretbar bei pT1, „Low-risk-Karzinom“ (gute bis mäßige Differenzierung, G1–2, keine Lymphgefäßinvasion). Dabei muss die Entfernung im Gesunden erfolgen (s.o.). Geeignete Operationsmethoden sind die konventionell transanale oder endoskopisch mikrochirurgische (TEM) Vollwandresektion des Rektum-Tumors.

3.3 Sondersituationen

Bei Mehrfachkarzinomen im Kolorektum (synchron zwei oder mehrere Primärtumoren) richtet sich das Resektionsausmaß nach der Lokalisation der Tumoren, für zusätzliche Kolonkarzinome gelten die Empfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms (vgl. S. 16ff).

Beim Rektumkarzinom auf dem Boden einer Colitis ulcerosa oder Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) ist in der Regel die Proktokolektomie, soweit möglich unter Erhaltung der Kontinenz,

indiziert. Eine Karzinomerkrankung ist in der Regel keine Kontraindikation für die Anlage eines ileoanal Pouch.

Die Ergebnisse der laparoskopischen Tumorresektion sind derzeit nach wie vor nicht abschließend zu beurteilen, so dass diese Verfahren nur im Rahmen von qualifizierten Studien mit langfristiger Verlaufsbeobachtung zur Anwendung kommen sollten. Die Patienten sind über den Studiencharakter der Therapie ebenso aufzuklären, wie über die Beobachtung, dass bei Konversion einer laparoskopisch begonnenen Operation (bis zu 20 % der Fälle) sich die Prognose und die Komplikationsrate deutlich gegenüber einem primär konventionellen chirurgischem Eingriff verschlechtert.

Bei Notfallsituationen (Ileus, Tumorperforation, Darmperforation bei stenosierte Tumor) ist das Vorgehen abhängig von der vorliegenden Situation. Nach Möglichkeit sollen die onkologischen Erfordernisse eingehalten werden.

Die Resektion von (syn- und metachronen) Fernmetastasen (Leber, Lunge, u.a.) ist indiziert, sofern eine Resektion, die den onkologischen Radikalitätsansprüchen genügt (R0-Resektion), erzielt werden kann und das Risiko des Eingriffes vertretbar ist. Bei Inoperabilität s.u. Palliativmaßnahmen.

Bei einem isolierten lokoregionären Tumorrezidiv ist der Versuch der kompletten Tumorentfernung gerechtfertigt. Dieser sollte, soweit möglich, eine präoperative Radiochemotherapie vorausgehen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Fernmetastasierung muss individuell entschieden werden. Bei Inoperabilität s.u. Palliativmaßnahmen.

4. INTRAOPERATIVE PATHOHISTOLOGISCHE DIAGNOSTIK

Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Resektionslinien kann unter der Frage „Resektion im Gesunden?“ durchgeführt werden. Eine Dignitätsbestimmung im Schnellschnitt (z.B. bei großen villösen Tumoren) ist aus untersuchungstechnischen Gründen nicht sinnvoll. Biopsien aus der Gegend einer verdächtigen Tumordinfiltration sind zu vermeiden, da diese zu einer Tumorzell dissemination mit dem Risiko des lokoregionären Rezidivs führen können (s.u. multiviszzerale Resektion).

5. POSTOPERATIVE DIAGNOSTIK

Nach radikaler Tumorresektion sind für die weitere Therapieplanung Aussagen über die lokoregionäre Vollständigkeit der Tumorentfernung (R-Klassifikation), die Invasionstiefe des Tumors (pT-Klassifikation) und den Lymphknotenstatus (pN-Klassifikation) notwendig, wobei sich hieraus u.U. die Indikation zur Nachbehandlung mit einer Chemo- bzw. Radiochemotherapie ergibt.

Histologisch sind Aussagen zur Vollständigkeit der TME und zum circumferentiellen Resektionsrand (CRR) und nach Vortherapie zum Ansprechen (Regressions-Klassifikation nach Dworak) einzufordern.

Bei präoperativ erhöhtem CEA und/oder CA 19–9 sollte dessen Normalisierung postoperativ kontrolliert werden (Hinweis auf komplette Tumorentfernung und Ausgangswert für Nachsorge).

6. ADJUVANTE THERAPIE

Es ist zwischen adjuvanter Chemotherapie und adjuvanter Radiochemotherapie zu unterscheiden. Bei Patienten, die präoperativ eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten, ist für die Indikation zur adjuvanten postoperativen Chemotherapie der Befund des Stagings vor Einleitung der Radiochemotherapie heranzuziehen.

Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die pathohistologische Untersuchung des Tumorresektats, insbesondere bezüglich Tumorfreiheit (R0-Resektion) und des Lymphknotenstatus. pN0 soll nur diagnostiziert werden, wenn mindestens zwölf regionäre Lymphknoten untersucht wurden (UICC 1997). Immunhistologische bzw. zytologische Befunde von isolierten Tumorzellen in Knochenmarksbiopsien oder Lymphknoten sowie zytologische Tumorzellbefunde in Peritonealspülungen sollen für die Indikation zur adjuvanten Therapie außerhalb von klinischen Studien nicht berücksichtigt werden.

6.1 Patienten nach primärer simultaner Radiochemotherapie und Resektion nach einem Intervall von etwa vier bis sechs Wochen:

Durch die Radiochemotherapie kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem Downsizing, evtl. sogar zu einer pathologisch kompletten Remission (ypT0, ypN0). Deshalb ist für die Indikation zur adjuvanten postoperativen Chemotherapie der Befund des Stagings vor Einleitung der Radiochemotherapie heranzuziehen. Im Allgemeinen wurde die Indikation zur präoperativen Radiochemotherapie auf Grund von kernspintomographisch oder sonographisch erhobenen T3 / T4oder N+-Befund gestellt. Deshalb sollte postoperativ eine adjuvante Chemotherapie erfolgen.

6.2 Patienten, die präoperativ mit Kurzzeitbestrahlung (5x5 Gy) behandelt wurden:

Auch hier ist die pathohistologische Untersuchung des Tumorresektats Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion, insbesondere bezüglich Tumorfreiheit (R0-Resektion) und des Lymphknotenstatus. ypN0 soll nur diagnostiziert werden, wenn mindestens zwölf regionäre Lymphknoten untersucht wurden (UICC 1997). Immunhistologische bzw. zytologische Befunde von isolierten Tumorzellen in Knochenmarksbiopsien oder Lymphknoten

sowie zytologische Tumorzellbefunde in Peritonealspülungen sollen für die Indikation zur adjuvanten Therapie außerhalb von klinischen Studien nicht berücksichtigt werden.

Für Patienten im UICC-Stadium I (ypT1-2, ypN0, M0) ist eine adjuvante Therapie außerhalb von Studien nicht indiziert.

Patienten des UICC-Stadiums II (ypT3-4, ypN0, M0) und III (jedes ypT, ypN1-2, M0) sollen einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie unterzogen werden (vgl. 6.4.), obwohl der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Kurzzeitbestrahlung bisher in Studien nur unzureichend untersucht wurde. Deshalb sollte diese möglichst in kontrollierten Studien erfolgen, um auf diese Weise Aufschluss über die optimale adjuvante Therapie zu erhalten.

6.3 Patienten, die primär operiert wurden:

Für Patienten im UICC-Stadium I ist eine adjuvante Therapie außerhalb von Studien nicht indiziert.

Patienten des UICC-Stadiums II (pT3-4, pN0, M0) und III (jedes pT, pN1-2, M0) sollen einer postoperativen adjuvanten Therapie unterzogen werden. Dies sollte möglichst in kontrollierten Studien erfolgen, um auf diese Weise Aufschluss über die optimale adjuvante Therapie zu erhalten.

Außerhalb von Studien wird für Patienten, welche erst postoperativ als Stadium II und III klassifiziert wurden, sowie nach einer R1-Resektion oder einer intraoperativen Tumorruptur, eine post-operative Radiochemotherapie empfohlen. Die simultane Radiochemotherapie sollte postoperativ begonnen werden, sobald die Wundheilung dies zulässt.

Das empfohlene Behandlungsregime ist:

Bestrahlung der Tumorregion sowie der mesorektalen, präsakralen und der iliacal internen Lymphabflusswege mit einer ED von 1,8 Gy im Referenzpunkt (ICRU 50/62) 5 x wöchentlich, bis zu einer GD von 45 bis 50,4 Gy (je nach Risiko der Miterfassung von Dünndarm), anschließend lokaler Boost auf die ursprüngliche Primärtumorregion von 50,4 bis 54,0 Gy, bei R1-Situation ggf. Aufsättigung bis 59,4 Gy.

Parallel dazu wird eine kontinuierliche 5-FU-Dauerinfusion (225 mg/m^2) über einen zentralen Zugang während der gesamten Dauer der Strahlenbehandlung empfohlen. Alternativ kann eine Dauerinfusion von $1.000 \text{ mg } 5\text{-FU/m}^2/\text{Tag}$ in der ersten und fünften Bestrahlungswoche in Betracht gezogen werden. Sollte unter der 5-FU Therapie die sehr seltene 5-FU-bedingte Kardiotoxizität auftreten, so ist die 5-FU-Gabe zu beenden.

Nach Abschluß der Radiochemotherapie erfolgt die Fortführung der adjuvanten Chemotherapie (vgl. Kap. 6.4).

6.4 Adjuvante Chemotherapie beim Rektumkarzinom

Vergleichende Untersuchungen zur optimalen Form der adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Kurzzeitbestrahlung, neoadjuvanter bzw. adjuvanter Radiochemotherapie liegen nicht vor. Standard ist die 5-tägige Gabe von 5-FU mit einem Bolus von $500 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ alle vier Wochen für 4 Therapiekurse.

Eine mögliche Alternative stellt die Einleitung bzw. Fortführung der 5-FU-Dauerinfusion nach Ende der adjuvanten Radiochemotherapie mit Dosisescalation von $225 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ auf $300 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ für insgesamt 12 Wochen dar. Auch die adjuvante orale Applikation von Capecitabin ($2,5 \text{ g/m}^2$ Tag 1-14, alle drei Wochen für 6 (nach Radiochemotherapie) bzw. 8 Zyklen ist möglich.

Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit einer Kombination aus 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms wird gegenwärtig der Stellenwert der adjuvanten oxaliplatinhaltigen Chemotherapie beim Rektumkarzinom überprüft. Im Einzelfall, insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine stattgehabte systemische Tumordissemination kann, ggf. nach Abschluss der Radiochemotherapie, auch eine Kombination aus 5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin adjuvant zur Anwendung kommen.

7. PALLIATIVMASSNAHMEN

Für die palliative Therapie können nur allgemeine therapeutische Empfehlungen formuliert werden. In der Regel muss für diese Patienten in interdisziplinärer Zusammenarbeit ein individueller Therapieplan erstellt werden. Grundsätzlich sollte bei isolierten, primär inoperablen Lebermetastasen (synchron oder metachron) die Möglichkeit einer aggressiveren systemischen Chemotherapie erwogen werden, da nach Ansprechen der Metastasen möglicherweise in Einzelfällen doch noch eine Resektabilität erreicht wird. Die palliativen Behandlungsregime mit systemischen Therapien gelten sowohl für das fortgeschrittene Rektum- als auch für das Kolonkarzinom.

7.1 Operative Therapie

Wenn eine potentiell kurative Therapie nicht möglich ist (z.B. wegen Fernmetastasen), soll trotzdem die Indikation zur palliativen Resektion des Primärtumors überprüft werden, weil das lokal

fortschreitende Tumorstadium mit Einbruch in den Plexus sacralis, die Harnblase, Vagina und Os sacrum durch Fistelbildungen, Inkontinenz und Schmerzen zu schwerer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann. Möglicherweise können bei reduzierter Tumormasse auch andere Therapiemaßnahmen wirksamer sein. Für jeden Einzelfall sind Vorteile und Risiken eines operativen Eingriffs gegen die Effizienz anderer Therapieverfahren (Strahlentherapie, Chemotherapie, Laservaporisation) abzuwägen. Die alleinige Anlage eines Deviationsstomas sollte Ausnahmen vorbehalten bleiben.

7.2 Strahlentherapie

Beim inoperablen Primärtumor sollte eine großvolumige Bestrahlung in der Regel in Form einer Radiochemotherapie erfolgen. Bei einer Strahlenvorbelastung ist unter Berücksichtigung der vorangegangenen Strahlendosen und des Intervalls seitens der Radiotherapie meist nur noch eine konzentrierte Bestrahlung möglich. Hierdurch lassen sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten die oft sehr heftigen Beschwerden wie Schmerzen, Blutungen, Tenesmen und Schleimabgang vermindern oder sogar beseitigen.

Grundsätzlich wird eine Radiochemotherapie empfohlen, sofern keine Kontraindikation dafür vorliegt.

7.3 Vorgehen bei isolierten, inoperablen Organmetastasen

Bei Patienten mit isolierten inoperablen Organmetastasen sollte primär eine Kombinationschemotherapie durchgeführt werden. Bei gutem Therapieansprechen sollte dann die Möglichkeit einer sekundären Resektion geprüft werden.

Zur lokalen Tumorkontrolle bei funktionell inoperablen Metastasen gibt es eine Reihe von lokalen ablativen Therapieverfahren, unter anderem die laserinduzierte Thermotherapie (LITT), die Radiofrequenzablation (RFA) und strahlentherapeutische Verfahren. Kleinere Fallserien überwiegend bei Patienten mit Lebermetastasen zeigen die grundsätzliche Möglichkeit einer längerfristigen lokalen Tumorkontrolle, deren Stellenwert im gesamten onkologischen Behandlungskonzept jedoch noch ungeklärt ist.

Die regionale, bzw. kombiniert systemische und regionale Chemotherapie zur Behandlung von inoperablen Lebermetastasen ist der alleinigen systemischen Chemotherapie nicht eindeutig überlegen. Daher sollten derartige Behandlungen möglichst im Rahmen von Studien erfolgen.

7.3 Chemotherapie und Chemoimmuntherapie

Die palliative Therapie erfolgt in der Regel als systemische Chemotherapie i.v. oder aber oral in Tablettenform. Inzwischen stehen auch zwei monoklonale Antikörper für die Behandlung zur Verfügung. Die spezielle Situation der intraarteriellen Chemotherapie ist weiter unten dargestellt. Als wirksame und in Deutschland zugelassene Zytostatika stehen die folgenden Substanzen zur Verfügung: 5-Fluorouracil (5-FU; ggf. in Kombination mit Folinsäure), Capecitabin (ein oral verfügbares 5-FU-Prodrug), UFT (ein oral verfügbares 5-FU-Prodrug), Oxaliplatin und Irinotecan. Die ersten drei Medikamente sind Fluoropyrimidine, die untereinander eine Kreuzresistenz aufweisen.

Oxaliplatin und Irinotecan weisen keine Kreuzresistenz untereinander und keine Kreuzresistenz zu 5-FU auf.

7.3.1 Monoklonale Antikörper:

Ein Großteil der Karzinomzellen bei kolorektalen Tumoren exprimieren den Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF-R). Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen diesen Rezeptor gerichtet ist. In präklinischen Untersuchungen zeigte sich eine Wirksamkeit gegen Darmkrebs und ein Synergismus mit dem Zytostatikum Irinotecan. Dieser Synergismus wurde in der Klinik bestätigt, da die Kombination aus Irinotecan und Cetuximab in einer randomisierten Phase-2-Studie bei stark vorbehandelten Patienten, die unter laufender Irinotecan-haltiger Therapie progredient waren, besser wirksam war als der Antikörper alleine. Für diese Indikation und in dieser Kombination ist Cetuximab in Deutschland zugelassen.

Ein zweiter bei metastasiertem Dickdarmkrebs verwendeter monoklonaler Antikörper ist Bevacizumab. Er ist gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichtet. VEGF wird unter anderem von Tumorzellen sezerniert und vermittelt die Neubildung von Blutgefäßen, die für wachsende Tumoren bzw. Metastasen ab einer Größe von etwa 1 mm erforderlich sind. Bevacizumab wird in Kombination mit Zytostatika eingesetzt. Die Zulassung erfolgte aufgrund einer Studie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. Diese erhielten das in Deutschland nicht verbreitete IFL-Regime (Irinotecan, Bolus 5-FU und Folinsäure), kombiniert mit Bevacizumab oder aber Plazebo. Der Antikörper gegen VEGF führte zu einer Wirksamkeitssteigerung und damit zu einer deutlich verlängerten Zeit bis zur Tumorprogression und auch zu einem verlängerten Gesamtüberleben. Inzwischen liegen auch die Ergebnisse randomisierter Studien vor, die eine Wirksamkeitssteigerung durch Bevacizumab mit einem Bolus 5-FU-Regime ohne Irinotecan als Erstlinienbehandlung bzw. mit einer oxaliplatinhaltigen Zweitlinienbehandlung bestätigen. Bevacizumab als Monotherapie ist hingegen wirkungslos.

7.3.2. Palliative Behandlungsoptionen

Bei der Wahl des Behandlungsschemas ist zu berücksichtigen, ob tumorbedingte Symptome vorliegen oder aber bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung in Kürze Komplikationen zu erwarten sind, und insofern ein Schema mit einer hohen Ansprechrate gewählt werden sollte, oder aber auch ein Behandlungsschema bestehend aus einer Monotherapie mit niedriger Ansprechrate zunächst in Erwägung gezogen werden kann. Ist es zu einer Progression der Erkrankung unmittelbar unter laufender adjuvanter Chemotherapie mit einem Fluoropyrimidin gekommen oder die Progression der Erkrankung wenige Monate nach Beendigung dieser adjuvanten Therapie eingetreten, so sollte die palliative Chemotherapie eines der beiden nicht kreuzresistenten Medikamente (Oxaliplatin bzw. Irinotecan) beinhalten. Bei Rezidiv unter oder kurz nach Oxaliplatin-haltiger adjuvanter Therapie sollte ein Irinotecan-haltiges Schema eingesetzt werden. Zur Behandlung der metastasierten Erkrankung ohne wesentliche tumorbedingte Symptome oder drohende Komplikationen ist eine Fluoropyrimidin-Monotherapie, ggfs kombiniert mit Bevacizumab, zu erwägen. Eine Kombination aus Bolus 5-FU moduliert durch Folinsäure sollte heutzutage aufgrund der höheren Nebenwirkungs- und der niedrigen Ansprechrate nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Ein nebenwirkungsarmes Therapieschema ist die 5-FU-Dauerinfusion mit $300 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ als Infusion über einen zentralvenösen Katheter. Eine Alternative ist die 24h-Infusion bzw. 46h-Infusion von 5-FU, moduliert durch Folinsäure, die allerdings kostenintensiver ist. Die orale Monotherapie mit Capecitabin ist eine ebenfalls wirksame Therapiealternative. Die orale Therapie mit UFT, moduliert durch Folinsäure, ist eine weitere oral verfügbare Therapiealternative, die allerdings kostenintensiver als die Therapie mit Capecitabin oder 5-FU-Dauerinfusion ist.

Entschließt man sich zu einer initialen Kombinationsbehandlung mit einem der nicht kreuzresistenten Medikamente, so stehen die Kombination aus Infusions-5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin oder aber Schemata, die Irinotecan mit Infusions-5-FU und Folinsäure kombinieren, zur Verfügung. Die Kombination aus Capecitabin und Oxaliplatin hat sich inzwischen ebenfalls bewährt. Bevacizumab zusätzlich zur Chemotherapie steigert die Wirksamkeit (Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Überleben) der Erst- oder Zweitlinientherapie. Der Einsatz des Medikamentes sollte jedoch auch unter Berücksichtigung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Kosten abgewogen werden. Bevacizumab kann arterielle Hypertonie auslösen, zu einer Proteinurie führen, ist häufiger mit Blutungen und Thrombosen assoziiert und kann die Wundheilung beeinflussen. Nach früherer Strahlentherapie gibt es Hinweise auch auf ein erhöhtes enterales Komplikationsrisiko.

Bei progredienter Tumorerkrankung unter Bevacizumab-haltiger Chemotherapie sollte im nächsten Therapieschritt Bevacizumab nicht fortgeführt werden.

Beim Ansprechen der Erkrankung auf die palliative Therapie, mindestens im Sinne einer Stabilisierung der Erkrankung, kann nach einigen Behandlungszyklen eine Therapiepause erwogen werden. Kommt es in dieser Pause zu einer erneuten Progression der Erkrankung, so ist durchaus die Wiederaufnahme des zuletzt angewandten Schemas gerechtfertigt. Ist die Erkrankung unter einem laufenden

Schema progredient, so ist eine Fortführung dieses Schemas nicht sinnvoll und eine Zweitlinien-Chemotherapie sollte mit dem Patienten diskutiert werden. In prospektiv randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Zweitlinien-Chemotherapie gegenüber „best supportive care“ zu einer Lebensverlängerung und verbesserten Lebensqualität führt. Die Wahl der Zweitlinien-Chemotherapie richtet sich nach dem zuletzt angewandten Behandlungsschema, unter dem die Erkrankung progredient war. Bei Progression der Erkrankung unter einem Fluoropyrimidin als Monotherapie kommt als Zweitlinien-Therapie entweder eine Monotherapie mit Irinotecan in Frage oder aber eine Kombination aus Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Die Entscheidung zwischen Oxaliplatin oder Irinotecan sollte unter Einbeziehung der zu erwartenden Nebenwirkungen (Irinotecan: höheres Risiko für Alopecie, Nausea und Diarrhoe; Oxaliplatin: höheres Risiko für Neurotoxizität) getroffen werden. Wird die Irinotecan-Monotherapie gewählt, so gilt als sicherste Therapieoption eine Dosierung von 250 mg/m^2 ab Erstgabe und Zykluswiederholung alle 3 Wochen sowie bei ausbleibender Toxizität Eskalation der Dosis auf 350 mg/m^2 und ggf. sogar weitere Eskalation auf 500 mg/m^2 .

Kommt es zu einem Fortschreiten der Erkrankung unter laufender Zweitlinien-Chemotherapie, so ist eine systemische Drittlinien-Chemotherapie zu erwägen, falls eines der beiden Medikamente Oxaliplatin oder Irinotecan bisher noch nicht zum Einsatz kam. Wenn bereits Fluoropyrimidine und Oxaliplatin und Irinotecan eingesetzt wurden und hierunter eine Progression auftrat, so ist eine weitere systemische Chemotherapie nicht erfolversprechend. Hingegen besteht eine Chance auf nochmalige Beeinflussung der Erkrankung durch den Antikörper Cetuximab. Wie oben aufgeführt, ist Cetuximab in Kombination mit Irinotecan bei einem Teil der Patienten noch wirksam nach Versagen aller anderen systemischen Behandlungsoptionen. Cetuximab kann als chimärer Antikörper zu allergischen Reaktionen führen, weshalb eine Prämedikation mit Antihistaminika notwendig ist. Das Medikament führt zu einer sehr typischen akneartigen Hauttoxizität und zu Nagelbettentzündungen. Interessanterweise ist die Dermatotoxizität stark mit dem Ansprechen der Tumormanifestationen korreliert. Die genaue Ursache ist bis heute nicht klar. Der Einsatz von Cetuximab in früheren Phasen der Behandlungssequenz eines Patienten wird derzeit in klinischen Studien überprüft.

Liegen – auch bei umfangreich vorbehandelten Patienten weiterhin - nur Lebermetastasen vor, so ist eine intraarterielle hepatische Chemotherapie (ICH) in erfahrenen Zentren gerechtfertigt.

Bei ausgedehnter, vor allem auch therapierefraktärer Peritonealkarzinose stellen die Hypertherme Intraoperative Peritoneale Chemoperfusion (HIPEC) oder auch regionale Hyperthermie, in Einzelfällen weitere neue Behandlungsoptionen dar.

Im Falle eines symptomatischen, vorbestrahlten Lokalrezidivs, bei dem keine strahlentherapeutischen Optionen mehr bestehen und auch die gängigen chemotherapeutischen Optionen ausgereizt sind, ist teilweise eine symptomatische Verbesserung durch Kombination von lokaler Tiefenhyperthermie und Chemotherapie möglich.

8. NACHSORGE

Die Wertigkeit der Nachsorge bei Patienten nach R0-Resektion eines Rektumkarzinoms wird nach wie vor kontrovers beurteilt. Zielsetzungen der Nachsorge sind die psychosoziale Betreuung des Patienten und die Behandlung von Folgen der Primärbehandlung einschließlich der Versorgung einer Kolostomie. Die Früherfassung von Lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen ist bedeutsam, wenn ein kurativer Therapieansatz besteht (insbesondere nicht vorbestrahltes Lokalrezidiv, Leber- oder Lungenmetastasen bei Patienten, deren Alter und Allgemeinzustand eine kurative Resektion zulassen). Dabei ist zu beachten, dass bei größerem zeitlichen Intervall zwischen Primärbehandlung und Resektion von Metastasen die Prognose wesentlich günstiger ist. Folglich ist insbesondere die Früherkennung resektabler Metastasen auch nach 2 Jahren bei derartigen Patienten sinnvoll. Nachfolgendes praktikables Schema ist empfehlenswert:

Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom

Untersuchung	Monate							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, Körperliche Untersuchung, CEA, (ggf. CA 19–9)	+	+	+	+	+	+	+	+
Abdomensonographie	+	+	+	+	+	+	+	+
Röntgenthorax			+		+	+	+	+
Rektoskopie b. Z. n. Rektumresektion incl. Endosonographie	+	+	+	+	+	+	+	+
Koloskopie ¹				+		+		+
CT-Becken ²	+		+		+	+		

9. REHABILITATION

Ziel jeder Rehabilitation sind Sicherung und erforderlichenfalls Verbesserung der Lebensqualität des Betroffenen, wobei die Notwendigkeit rehabilitativer Maßnahmen individuell einzuschätzen ist. Der Rehabilitationsbedarf bei Patienten nach kolorektalen Karzinomen ist äußerst variabel und abhängig von Art und Ausmaß der primären Therapie. Rehabilitationsverfahren sollten möglichst im Anschluss an die Primärtherapie stattfinden.

Eine psychosoziale Betreuung und Beratung ist wünschenswert bei Problemen der psychischen Verarbeitung des Tumorleidens, bei aufgetretenen Therapiefolgen (Anus praeter, Kontinenzprobleme,

¹drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich

²nicht bei Patienten mit pT1 N0

sexuelle Funktionsstörungen usw.), bei sozialen Anpassungsstörungen sowie bei der beruflichen Wiedereingliederung.

Gegebenenfalls können stationäre Rehabilitationverfahren erforderlich sein, um die benötigten Maßnahmen koordiniert und konzentriert einzusetzen. Kontakte zu Selbsthilfeorganisationen (z.B. ILCO) sind zu empfehlen.

Die Empfehlungen basieren auf den Leitlinien zur Therapie des Rektumkarzinoms entsprechend des Konsensus der CAO, AIO und ARO, publiziert in Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien, Zuckschwerdt Verlag, 2006, (Hrsg. Deutsche Krebsgesellschaft), und sind durch aktuelle Therapieerfahrungen und spezielle Behandlungsmöglichkeiten in Berlin ergänzt worden.

EMPFEHLUNGEN ZUR THERAPIE DES KOLONKARZINOMS

1. PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK

1.1 Obligatorische apparative Untersuchungen

Anamnese und klinische Untersuchung

Koloskopie mit Biopsie oder Doppelkontrasteinlauf mit Rektoskopie

Bei hochgradig stenosierenden, nicht passierbaren Tumoren empfiehlt es sich, den restlichen Darm intraoperativ palpatorisch und innerhalb von 3 Monaten postoperativ abzuklären.

Sonographie Abdomen (Leber, Niere, Aszites)

Röntgenthorax in 2 Ebenen

Tumormarker CEA, CA 19–9

1.2 Ergänzende Untersuchungen

Spiral-CT Abdomen (alternativ MRT) bei unklarem sonographischen Befund

Spiral-CT Thorax bei Verdacht auf Lungenmetastasen

Zystoskopie bei Verdacht auf Harnblaseninfiltration, gynäkologische Untersuchung bei Verdacht auf Infiltration von Uterus und/oder Adnexen

Bei Verdacht auf Fernmetastasen oder Rezidiv kann PET hilfreich sein.

2. PRÄOPERATIVE NEOADJUVANTE THERAPIE

Beweisende Untersuchungen für die Wirksamkeit neoadjuvanter Maßnahmen liegen bisher nicht vor.

3. OPERATIVE THERAPIE

Die chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms unter kurativer Zielsetzung besteht in der Resektion des tumortragenden Kolon mit dem regionalen Lymphabflussgebiet, ggf. unter Mitentfernung adhärenter Organe (s.u. multivisceraler Resektion). Kolonkarzinome wachsen vorwiegend zirkulär. Zur Entfernung des intramuralen mikroskopischen Tumorwachstums ist grundsätzlich eine minimale

Resektionsgrenze von 2 cm ausreichend. Das regionäre Lymphabflussgebiet geht über diesen Bereich hinaus. Entsprechend der Gefäßversorgung breiten sich Lymphknotenmetastasen tangential (bis zu 10 cm vom makroskopischen Tumorrand entfernt), vorwiegend jedoch in zentraler Richtung aus. Für das Ausmaß der Darmresektion ist damit weniger die Tumorausbreitung in der Darmwand als das nach zentraler Gefäßligatur zu entfernende Lymphabflussgebiet bestimmend. Nur bei strenger Selektion kann auch eine lokale Therapie in Form einer koloskopischen Polypektomie erfolgen (s.u.).

In Studien wird derzeit geklärt, inwieweit mit der Sentinel Lymphknoten-Biopsie-Technik eine Individualisierung der Lymphonodektomie bei den unterschiedlichen Tumorlokalisationen (s.u.) erreicht werden kann.

3.1 Karzinome des Zoekums und des Colon ascendens

Regeloperation ist die Hemikolektomie rechts mit radikulärer Entfernung des Lymphabflussgebietes der A. colica dextra (nur in etwa 10 % vorhanden) und der A. ileocolica. Der Stamm der A. colica media wird erhalten, die nach rechts ziehenden Äste der A. colica media werden durchtrennt. Das große Netz wird im Bereich des zu resezierenden Quer-Kolons mitentfernt.

3.2 Karzinom der rechten Flexur und des proximalen Colon transversum

Regeleingriff ist die erweiterte Hemikolektomie rechts. Hierbei wird zusätzlich die A. colica media am Ursprung der A. mesenterica superior zentral ligiert. Die distale Resektionsgrenze liegt nahe der linken Flexur, die bei schlechter Durchblutung mitreseziert wird. Das große Netz wird mit dem Lig. gastroepiploicum und der A. und V. gastroepiploica dextra nach abgangsnaher Durchtrennung (zur Mitentfernung möglicher Lymphknotenmetastasen über dem Pankreaskopf) reseziert.

3.3 Transversumkarzinom

Bei Tumoren in der Mitte des Transversum erfolgt die Transversumresektion mit der zentralen Ligatur der A. colica media, situationsabhängig unter Mitresektion der Flexuren. Das große Netz wird mit dem Lig. gastroepiploicum und der gastroepiploischen Arkade reseziert. Bei flexurnahem Tumor ist die erweiterte Hemikolektomie rechts bzw. links mit Entfernung des benachbarten Lymphabflussgebietes erforderlich.

3.4 Tumoren der linken Kolonflexur

Regeleingriff ist die erweiterte Hemikolektomie links mit Entfernung der Lymphabflussgebiete von A. colica media und A. colica sinistra unter Erhalt des Stammes der A. mesenterica inferior. Hierdurch bleibt die A. rectalis superior erhalten, wodurch das distale Sigma belassen werden kann. Abhängig von der Tumorlokalisation und der Durchblutung kann die rechte Kolonflexur erhalten werden. Die Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica superior sollten aus diagnostischen Gründen bis zur Aorta disseziert werden (Cave Plexus hypogastricus superior und inferior).

3.5 Karzinom des Colon descendens und proximalen Sigma

Regeleingriff ist die Hemikolektomie links mit radikulärer Unterbindung der A. mesenterica inferior. Die distale Resektionsgrenze am Darm liegt im oberen Rektumdrittel. Die linke Flexur wird in der Regel mitreseziert (Transversorektostomie). Aus technischen Gründen kann es erforderlich sein, die A. colica media zu durchtrennen, um eine spannungsfreie Anastomose sicherzustellen.

3.6 Tumoren des mittleren und distalen Sigmas

Regeloperation ist die (radikale) erweiterte Sigmaresektion. Die A. mesenterica inferior wird zentral oder distal des Abganges der A. colica sinistra unterbunden. Ein onkologischer Vorteil der stammnahen Unterbindung der A. mesenterica inferior ist nicht erwiesen. Die V. mesenterica inferior sollte kranial am Pankreasunterrand durchtrennt werden. Die Resektionsebenen am Darm finden sich im Bereich des Colon descendens und im oberen Rektumdrittel.

4. THERAPEUTISCHE SONDERSITUATIONEN

4.1 Multiviscerale Resektionen

Bei Adhärenz benachbarter Strukturen ist neben der radikulären Lymphknotendissektion nach Möglichkeit die En-bloc-Resektion der befallenen Organe (multiviscerale Resektion) anzustreben. Biopsien aus der Gegend der vermuteten Tumorf infiltration sind zu vermeiden, da diese zu einer Tumorzell-dissemination mit dem Risiko eines lokoregionären Rezidivs führen können.

4.2 Fernmetastasen

Die Resektion von (syn- und metachronen) Fernmetastasen (Leber, Lunge u.a.) ist indiziert, sofern eine Resektion, die den onkologischen Radikalitätsprinzipien entspricht (R0-Resektion), möglich und das Risiko des Eingriffes vertretbar ist. Bei Inoperabilität s.u. Palliativmaßnahmen.

4.3 Mehrfachkarzinom des Kolorektums

Beim Mehrfachkarzinom des Kolons orientiert sich das Resektionsausmaß an den Lymphabflussgebieten. Daraus kann sich eine Kolektomie mit Ileorectostomie ergeben. Bei gleichzeitigem Rektumkarzinom ist der Eingriff entsprechend dem Vorgehen bei Rektumkarzinomen zu erweitern (s. Rektumkarzinom)

4.4 Begleitende Kolonadenome

Gleichzeitig vorhandene Adenome, die endoskopisch nicht abtragbar sind, können eine Erweiterung der Darmresektion notwendig machen, wobei auf eine Erweiterung des Lymphabflussgebietes verzichtet werden kann.

4.5 Colitis ulcerosa, familiärer Dickdarmkrebs (FAP, HNPCC)

Bei auf dem Boden einer Colitis ulcerosa oder familiären adenomatösen Polyposis entstandenen Karzinom ist die Proktokolektomie, in der Regel, unter Einhaltung der Kontinenz indiziert. Die Karzinomerkrankung, zumal im begrenzten Stadium, ist keine grundsätzliche Kontraindikation für die Anlage eines ileoanalen Pouch. Bei hereditärem Nicht-Polypose-Kolonkarzinom (HNPCC, bevorzugt ist das Colon ascendens) wird von manchen Autoren vor allem bei High MSI und frühem Erkrankungsrisiko in der Familie (< 45 Jahre) die subtotale Kolektomie empfohlen.

4.6 Karzinomdiagnose am endoskopisch entfernten Polyp

Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch entfernten Polypen ein Karzinom, kann auf eine chirurgische Nachresektion mit radikalem Vorgehen nur dann verzichtet werden, wenn es sich um ein auf die Submukosa beschränktes „low risk“-Karzinom (pT1, G1–G2, keine Lymphgefäßinfiltration) bei histologisch tumorfreier Polypenbasis handelt. Zur exakten pathologischen Beurteilung muss die Abtragungsfläche am Polypen mit Tusche markiert werden.

4.7 Eingeschränkte Radikalität

Eine Einschränkung der Radikalität im Sinne einer Segmentresektion des Kolons ohne systematische Entfernung regionaler Lymphknoten ist als palliative Maßnahme bei diffuser Fernmetastasierung und selten bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder im hohen Alter indiziert.

4.8 Notfalloperationen

Bei Ileus, Tumorperforation oder Darmperforation bei stenosierendem Tumor ist das Vorgehen abhängig von der vorliegenden Situation. Nach Möglichkeit sollten die Erfordernisse der onkologischen Chirurgie eingehalten werden. Bei sonst fehlender Fernmetastasierung ist eine postoperative Chemotherapie indiziert.

4.9 Laparoskopische Operation

Die Ergebnisse der laparoskopischen Resektion sind derzeit nicht abschließend beurteilbar, so dass diese Verfahren nur im Rahmen von qualifizierten Studien mit langfristiger Nachbeobachtung zur Anwendung kommen sollten. Die Patienten sind über den Studiencharakter der Therapie ebenso aufzuklären, wie über die Beobachtung, dass bei Konversion einer laparoskopisch begonnenen Operation (bis zu 20 % der Fälle) sich die Prognose und gegenüber einem primär konventionellen chirurgischem Eingriff deutlich verschlechtert.

Keine Einwände bestehen gegen in palliativer Zielsetzung laparoskopisch vorgenommene Darmresektionen.

5. INTRA- UND POSTOPERATIVE (PATHOHISTOLOGISCHE) DIAGNOSTIK

1. Eine Dignitätsbestimmung im Schnellschnitt (z.B. bei großen villösen Tumoren) ist aus untersuchungstechnischen Gründen nicht sinnvoll.
2. Nach radikaler Tumorsektion sind für die weitere Therapieplanung Aussagen über die lokoregionäre Vollständigkeit der Tumorentfernung (R-Klassifikation), die Invasionstiefe des Tumors (pT-Klassifikation), das Grading und den Lymphknotenstatus (pN-Klassifikation) notwendig, da sich hieraus u.U. die Indikation zur Nachbehandlung ergibt.
3. Bei präoperativ erhöhtem CEA sollte dessen Normalisierung postoperativ kontrolliert werden (Hinweis auf komplette Tumorentfernung und Ausgangswert für Nachsorge).
4. Ist aufgrund der Anamnese (s.o.) die Diagnose eines hereditären Non-polyposis-Kolonkarzinom (HNPCC) wahrscheinlich, wird empfohlen, Frisch- oder Paraffinmaterial auf tumorale Expres-

sionsdefekte der Fehlpaarungsreparaturgenprodukte und ggf. auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) der Tumorzellgenome zu untersuchen. Der Nachweis hochgradiger MSI ergibt einen zusätzlichen diagnostischen Hinweis auf das Vorliegen eines hereditären Darmkrebsrisikos (HNPCC).

6. ADJUVANTE THERAPIE

Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die pathohistologische Stadienklassifizierung, insbesondere die Bestimmung des pN-Status. pN0 soll nur diagnostiziert werden, wenn mindestens 12 regionäre Lymphknoten untersucht und metastasenfremd waren. Für Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium I oder nach R0-Resektion von Fernmetastasen ist eine adjuvante Therapie außerhalb von Studien nicht indiziert. Bei Patienten im Stadium II führt eine adjuvante Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Dieser liegt je nach Behandlungsregime und Risikofaktoren, jedoch nur bei etwa 4 - 6 % absolut, so dass die Indikation zur adjuvanten Therapie unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und Alter gewissenhaft abgewogen werden muss (number needed to treat = 17 - 25).

Patienten des UICC-Stadiums III (jedes pT, pN+, M0) sollten möglichst in kontrollierte, prospektive Studien eingebracht werden, um auf diese Weise Aufschluss über die optimale adjuvante Therapie, welche für dieses Tumorstadium prinzipiell indiziert ist, zu erhalten.

Außerhalb von klinischen Studien können verschiedene Behandlungsregime als effektiv und gut verträglich eingesetzt werden, unter anderem :

- Mayo Schema: Folinsäure 20mg/m² und 5-FU 425mg/m² jeweils als Bolus Tag 1-5, Woche 1, 4, 8, 13, 18, 23.
- Capecitabin 2,5 g/m² oral Tag 1-14, wiederholt alle drei Wochen über 8 Zyklen
- 12-wöchige 5-FU-Dauerinfusion ohne Zugabe von Folinsäure(300 mg/m²/Tag)
- FoFOx-Regime (Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure, 5-FU als Bolus und Infusion, wiederholt alle zwei Wochen) über 12 Zyklen = 24 Wochen

~

Das FoFOx-Regime stellt die derzeit effektivste adjuvante Therapie dar, ist aber auch nebenwirkungsträchtiger (Neurotoxizität) als die Fluoropyrimidin-Monotherapien

5-FU-Bolusregime (z.B. Mayoklinik-Protokoll), haben deutlich mehr Schleimhauttoxizität, Capecitabin und die 5-FU-Dauerinfusion deutlich mehr Hand-Fuß-Syndrome als die 24- bzw 46h-5-FU-Infusionsregime.

7. PALLIATIVMASSNAHMEN

Auch bei nachgewiesener Fernmetastasierung empfiehlt sich abhängig vom operativen Risiko und dem Ausmaß der Stenosierung die Entfernung des resektablen Primärtumors in Form einer segmentalen Resektion zur Sicherstellung der Darmpassage (s.o.). Bei nichtresektablem Tumor sind Umgehungsverfahren indiziert.

Hinsichtlich Indikation und Verfahrensweise einer palliativen Chemotherapie siehe 7.3 Rektumkarzinom.

8. NACHSORGE

Die Wertigkeit der Nachsorge bei Patienten nach R0-Resektion eines Kolonkarzinoms wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Zielsetzungen der Nachsorge sind die Erkennung und Behandlung von Operations- und Therapiefolgen, die Erkennung von Zweitkarzinomen oder Karzinomvorläufern (Polypen) sowie die psychosoziale Betreuung der Patienten. Ein mögliches Nachsorgeschema ist:

Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Kolonkarzinom

Untersuchung	Monate							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, Untersuchung, (CEA, CA 19–9)	+	+	+	+	+	+	+	+
Röntgen Thorax			+		+	+	+	+
Sonographie Abdomen		+	+	+	+	+	+	+
Koloskopie/Rektoskopie	+ ³		+		+	+	+	+

Bei palliativer Resektion wegen Fernmetastasen ist das Nachsorgeprogramm auf die Erhebung der Anamnese und des nutritiven Status zu reduzieren, wenn der Patient keine weitere Therapie erhält.

Bei Auftreten von Fernmetastasen bzw. Lokalrezidiv besteht die Möglichkeit der operativen Behandlung.

³ falls präoperativ nicht durchgeführt