

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Kolorektales Karzinom

Hauser H, Zitt M, Berger A

Herbst F, Heuberger A

Klimpfinger M, Lechner P

Pfeifer H, Karner-Hanusch J

Mischinger HJ, Teleky B

Tschmelitsch J, Tuchmann A

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (2), 42-59

Interdisziplinäre Onkologie 2010;

2 (2), 42-59

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Kolorektales Karzinom

H. Hauser¹, M. Zitt², A. Berger³, F. Herbst⁴, A. Heuberger⁵, M. Klimpfner⁶, P. Lechner⁷, H. Pfeifer¹, J. Karner-Hanusch⁸, H. J. Mischinger¹, B. Teleky⁸, J. Tschmelitsch⁹, A. Tuchmann¹⁰

■ Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom stellt eines der häufigsten Karzinome in der westlichen Welt dar. Insgesamt zeigen sich in der Inzidenz große Unterschiede mit niedrigen Karzinomraten in den Ländern der so genannten dritten Welt (z. B. 3,4 Karzinomfälle pro 100.000 Menschen in Nigeria) und hohen Inzidenzraten in den so genannten Zivilisationsländern (z. B. 35,8 Fälle pro 100.000 Menschen in Connecticut, USA).

Jährlich werden in Österreich zwischen 4400 und 5000 Karzinome im Kolorektalbereich diagnostiziert, das sind etwa 13 % aller Krebsneuerkrankungen (Tab. 1). In Österreich liegt das kolorektale Karzinom bei Männern nach dem Prostata- und Lungenkarzinom an dritter und bei Frauen an zweiter Stelle hinter dem Mammakarzinom (Abb. 1).

Entsprechend den Veröffentlichungen der Statistik Austria zeigten sich in den vergangenen beiden Jahrzehnten bezüglich Sterblichkeit beim kolorektalen Karzinom sinkende Absolutzahlen für Frauen und ein sinkendes Risiko für beide Geschlechter (Abb. 2). Das Risiko, bis zum 75. Lebensjahr an einem kolorektalen Karzinom zu versterben, reduzierte sich in den vergangenen 2 Jahrzehnten von 1,9 % auf 1,2 %. Dies dürfte teilweise auf verbesserte Screeningmaßnahmen, teilweise aber auch auf Verbesserungen in der Therapie des kolorektalen Karzinoms zurückzuführen sein.

Innerhalb der Europäischen Union zeigen epidemiologische Untersuchungen ein signifikant häufigeres Auftreten des kolorektalen Karzinoms in nördlichen und westlichen als in südlichen Ländern.

Zirka 30 % der kolorektalen Karzinome befinden sich zum Diagnosezeitpunkt in einem nicht mehr kurativ resektablen Stadium. Ungefähr die Hälfte der Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickelt ein Lokalrezidiv oder Metastasen.

■ Alters- und Geschlechtsverteilung

Das kolorektale Karzinom ist vorwiegend eine Alterserkrankung, wobei die altersstandardisierten Inzidenzraten annähernd

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz; dem ²Department Operative Medizin, Univ.-Klinik für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck; der ³Chirurgischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz; ⁴Chirurgischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien; ⁵Abteilung für Allgemein- und Unfallchirurgie, A.ö. Krankenhaus Oberndorf; dem ⁶Pathologisch-bakteriologischen Institut, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; der ⁷Chirurgischen Abteilung, Landeskrankenhaus Donauregion Tulln; ⁸Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien; ⁹Chirurgischen Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, St. Veit/Glan; ¹⁰Chirurgischen Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Floridsdorf, Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Hauser, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29; E-Mail: hubert.hauser@medunigraz.at

Tabelle 1: Dickdarm- und Enddarm- (C18–C21) Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983.

Jahr	Absolute Zahlen ¹		Altersstandardisierte Raten ²			Kumulative Raten ³			
	Insges.	Männer	Frauen	Insges.	Männer	Frauen	Insges.	Männer	Frauen
1983	4487	2003	2484	37,9	44,7	34,0	3,9	4,6	3,4
1984	4224	1965	2259	35,0	43,3	30,0	3,6	4,4	3,0
1985	4225	1943	2282	34,6	42,6	30,0	3,4	4,2	3,0
1986	4263	1971	2292	35,4	43,5	30,5	3,6	4,4	3,0
1987	4348	2034	2314	35,7	44,5	30,3	3,7	4,7	3,0
1988	4695	2234	2461	38,6	48,6	32,6	4,0	5,1	3,3
1989	4688	2252	2436	38,3	49,0	31,2	4,0	5,2	3,1
1990	4632	2203	2429	37,1	47,3	30,4	3,8	5,0	3,0
1991	4621	2226	2395	36,8	47,0	30,2	3,8	4,9	3,0
1992	4641	2297	2344	37,0	47,9	29,9	3,8	5,0	2,9
1993	4820	2386	2434	38,0	49,3	30,7	3,9	5,2	3,1
1994	4877	2446	2431	37,9	49,8	29,6	4,0	5,3	3,0
1995	4794	2396	2398	37,2	48,0	29,8	3,9	5,2	3,0
1996	4999	2597	2402	38,4	51,3	29,5	4,0	5,4	2,9
1997	5105	2644	2461	39,0	51,5	30,3	4,1	5,4	3,0
1998	5082	2557	2525	38,0	48,8	30,2	4,0	5,2	3,0
1999	4879	2516	2363	36,6	47,1	28,4	3,8	5,1	2,8
2000	5125	2680	2445	37,6	49,3	29,1	3,9	5,2	2,8
2001	4859	2550	2309	35,2	45,7	27,4	3,7	4,8	2,7
2002	4878	2595	2283	34,5	45,3	26,5	3,7	4,8	2,6
2003	5085	2748	2337	35,7	47,2	27,3	3,7	4,9	2,6
2004	5005	2706	2299	34,7	45,3	26,7	3,6	4,7	2,6
2005	5029	2727	2302	34,1	44,5	26,4	3,6	4,7	2,6
2006	4894	2710	2184	32,8	43,4	24,6	3,4	4,6	2,4
2007	4462	2478	1984	29,5	38,7	22,5	3,1	4,1	2,2

Quelle: Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister (Stand 27.08.2009). Erstellt am 02.11.2009. Die Daten für das Berichtsjahr 2007 sind von sehr hoher Qualität, weisen jedoch noch nicht den Vollständigkeitsgrad der Vorjahre auf. Bei der Betrachtung der jährlichen Veränderungen der Neuerkrankungen ist dies zu berücksichtigen.

¹ Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle; ² Jeweils auf 100.000 Personen/Männer/Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001; ³ Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr in %.

logarithmisch ansteigen. Im Gegensatz zum Rektumkarzinom, wo das männliche Geschlecht mit 20–40 % überwiegt, ist die Geschlechtsverteilung beim Kolonkarzinom annähernd ausgeglichen. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt um das 6.–7. Dezennium, ab dem 40. Lebensjahr verdoppeln sich die Inzidenzraten von Dekade zu Dekade. Den im Kinder- und jungen Er-

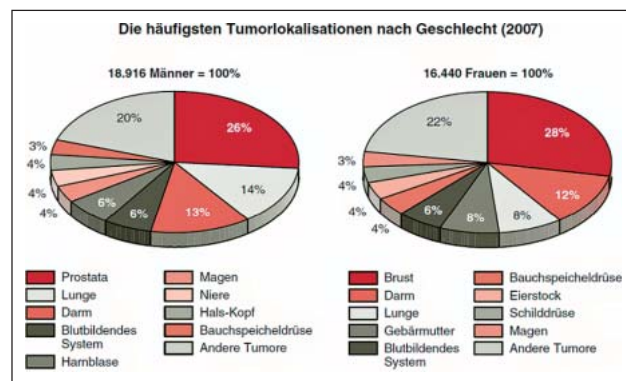


Abbildung 1: Die häufigsten Tumorlokalisationen nach Geschlecht (2007). Quelle: Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister (Stand: 27.08.2009). Erstellt am 02.11.2009.

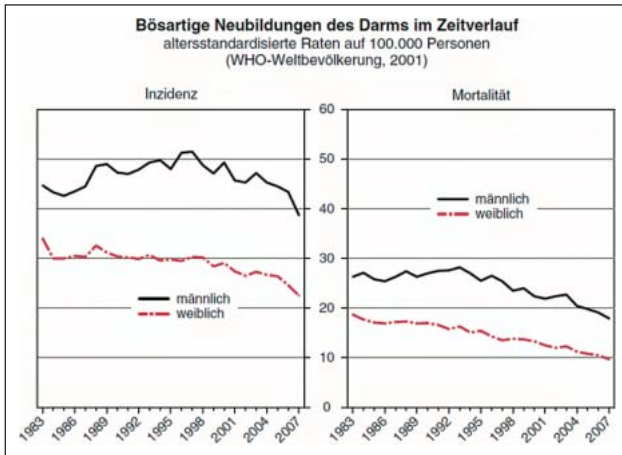


Abbildung 2: Bösartige Neubildungen des Darms im Zeitverlauf. Quelle: Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister (Stand 27.08.2009) und Todesursachenstatistik. Erstellt am 02.11.2009.

wachsenenalter auftretenden Dickdarmkarzinomen liegt fast immer eine prädisponierende Erkrankung zugrunde. Daraus ergibt sich die dringliche Notwendigkeit, Jugendliche aus risikorexponierten Familien/Gruppen engmaschig zu überwachen.

■ Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des kolorektalen Karzinoms ist multifaktoriell. Etwa 80 % der kolorektalen Karzinome sind so genannte sporadische Karzinome, ursächlich werden Umwelt- und Ernährungsfaktoren angeschuldigt. Für ca. 15 % der Dickdarntumoren sind familiäre Faktoren verantwortlich, die einerseits durch noch nicht entdeckte vererbte Gene, andererseits durch zusätzlich schädigende Umweltfaktoren ausgelöst werden können. Für etwa 5 % ist die Entstehung durch genetische Faktoren gesichert.

Ernährungsfaktoren

Die typischen westlichen Ernährungsformen (fett-, cholesterinreiche und ballaststoffarme Ernährung) sind an der Karzinomentstehung beteiligt. Die Armut an Ballaststoffen verlängert die Transitzeit. Bei ausreichender Zufuhr von löslichen und unlöslichen Ballaststoffen wird die Stuhlmenge erhöht, die Konzentration fäkaler Karzinogene verdünnt und die Transitzeit verkürzt. Zusätzlich kommt den kurzkettigen Fettsäuren eine Schutzwirkung zu. Eine hohe Fettaufnahme (gesättigte Fettsäuren und Cholesterin) und eine erhöhte Zufuhr von tierischem Eiweiß haben einen fördernden Einfluss auf die Karzinogenese. Gesättigte Fettsäuren und Cholesterin entfalten über den Gallensäurenmetabolismus und die Darmflora die karzinogene Wirkung. Mit einer erhöhten Fleischzufuhr steigt der Gehalt an karzinogenen heterozyklischen Aminen und Nitritverbindungen. Zusätzlich ist die mangelnde Zufuhr von Obst und Gemüse mit einer verminderten Aufnahme von Vitamin C, E und Karotinoiden verbunden, welchen auf zellulärer Ebene eine Schutzwirkung gegen entstehende freie Radikale zukommt. Eine ungenügende Kalziumaufnahme ist verbunden mit einer verminderten Bildung unlöslicher Gallensäuren-Salzkomplexe und damit einer erhöhten Gallensäurenkonzentration. Dies wird zusätzlich durch einen erhöhten Stuhl-pH begünstigt. Übergewicht und mangelnde Bewegung sind weiters bewiesene Risikofaktoren für das Auftreten kolorektaler Karzinome.

Genetische Faktoren

In der Regel erfolgt die Karzinomentstehung über die so genannte Dysplasie-Karzinom-Sequenz durch mehrere Mutationsschritte in der DNA der Dickdarmschleimhautzelle. Die Aktivierung von Onkogenen (z. B. K-ras-Mutationen) und die Inaktivierung von Tumorsuppressorgen (z. B. Mutationen und/oder Deletionen des APC-, p53, DCC-Gens und vieler mehr) führen zu einem lang andauernden Mehrstufenprozess über Jahre (ca. 10 Jahre Latenzzeit) zur Entwicklung einer kolorektalen Neoplasie. Diesem Prozess kann aber auch eine genetische Instabilität aufgrund defekter Mismatch-Repair-Gene (MMR-Gene) zugrunde liegen, wie dies für die Mehrzahl der Tumoren im Rahmen der HNPCC (Lynch-Syndrom) bereits nachgewiesen ist. Den molekulargenetischen Veränderungen folgen dabei entsprechende histomorphologisch nachweisbare Veränderungen, welche von der normalen Schleimhaut über die Dysplasie mit steigendem Dysplasiegrad zum kolorektalen Karzinom führen.

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Die familiäre adenomatöse Polyposis coli, welche für etwa 1 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich ist, besitzt einen dominanten Erbgang mit einer Mutation/Deletion beider Allele des APC-Gens (Tumorsuppressorgen am Chromosom 5q21). Träger dieser Erkrankung entwickeln in 80 % oft multilokulär und schon in jungen Jahren Karzinome nach der Dysplasie-Karzinom-Sequenz. Hier einzuordnen sind das Gardner-Syndrom (familiäre Polyposis mit Abnormalitäten des Stütz- und Bindegewebes), das Turcot-Syndrom (vergesellschaftet mit malignen zentralnervösen Tumoren und wahrscheinlich autosomal rezessivem Erbgang), das Oldfield-Syndrom (vergesellschaftet mit multiplen seborrhischen Zysten) und das „Hereditary Flat Adenoma Syndrome“ (HFAS). Eine Mutationsdetektion und damit die Risikoeinschätzung betroffener Familienmitglieder ist in bis zu 70 % möglich.

Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom (HNPCC)

Das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC) oder Lynch-Syndrom ist für etwa 5 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich und wird autosomal dominant vererbt. Bisher sind 7, aber noch nicht alle verantwortlichen Genalterationen identifiziert. Molekulargenetisch liegt eine Mikrosatelliteninstabilität vor, die zu Mutationen auf der DNA der „Mismatch-Repair“- (MMR-) Gene führt (z. B. MSH 2, MLH 1, PMS 1, PMS 2, MSH 6). Dieser geerbte Defekt in den MMR-Genen bewirkt eine rasche Tumorentstehung. Diesem Krankheitsbild zuzuordnen sind das Lynch-Syndrom I und II. Das Lynch-I-Syndrom („Hereditary site-specific nonpolyposis colorectal cancer“) ist durch das Auftreten autosomal dominant vererbter, nichtpolypöser kolorektaler Karzinome mit frühem Manifestationsalter, Bevorzugung des proximalen Dickdarmabschnittes und der Ausbildung synchroner und metachroner Dickdarmkarzinome charakterisiert. Beim Lynch-II-Syndrom („Cancer family syndrome“) treten zusätzlich extrakolonische Karzinome auf, wobei es sich häufig (in 40 %) um Endometriumkarzinome handelt. Die Diagnose des HNPCC erfolgt durch Familienanamnese sowie molekulargenetische Untersuchungen. Hilfreich für die Diagnose sind dabei die Amsterdam-II- bzw. die Bethesda-Kriterien. Für die Erkennung dieser Erkrankung innerhalb einer Familie ist das Auftreten kolorektaler Karzinome bei < 50-Jährigen und/oder eine hochpositive Familien-

anamnese für Dickdarntumoren und andere Malignome wie z. B. Endometrium-, Urothel- oder Dünndarmkarzinome ein wesentlicher Hinweis. Eine Genalteration innerhalb einer Familie ist unter Zuhilfenahme der Bestimmung des Tumors mittels Immunhistochemie und Mikrosatelliteninstabilität in etwa 45 % aller betroffenen Familien möglich.

Präkanzerosen

Präkanzerosen treten in Form von präkanzerösen Bedingungen und Läsionen im Kolon und Rektum auf, wobei den präkanzerösen Bedingungen vor allem Bedeutung in der Krebsvorsorge zukommt, während die präkanzerösen Läsionen ein therapeutisches Handeln erfordern. Dabei ist vor allem zu klären, ob es sich um eine präkanzeröse Läsion handelt oder ob nicht in dieser bereits ein Karzinom entwickelt ist.

Präkanzeröse Bedingungen

- Eigenanamnese: früher entferntes kolorektales Karzinom (erhöht die Krebswahrscheinlichkeit auf das 8-Fache) oder Adenom, Karzinom von Corpus uteri, Ovar, Mamma oder Harnblase, Ureterosigmoideostomie (länger zurückliegend)
- Familienanamnese (kolorektales Karzinom bei Verwandten ersten Grades, so genannte „Krebsfamilien“)

Präkanzeröse Läsionen (intraepitheliale Neoplasie- [Dysplasie-] Karzinom-Sequenz)

Intraepitheliale Neoplasien (Dysplasien) sind definiert als zweifelsfrei neoplastische Epithelveränderungen ohne invasives Wachstum. Intraepitheliale Neoplasien (Dysplasien) werden graduiert in gering, mittel oder schwer, wobei dem geringen und mittleren intraepithelialen Neoplasiegrad (Dysplasiegrad) als „Low-grade intraepithelial neoplasia“ („Dysplasia“), zusammengefasst, die schwere intraepitheliale Neoplasie (Dysplasie) als „High-grade intraepithelial neoplasia“ („Dysplasia“) gegenübergestellt wird. Das Entartungsrisiko steigt direkt mit dem intraepithelialen Neoplasiegrad (Dysplasiegrad).

Adenome

Patienten mit benignen Adenomen weisen ein 2–3-fach erhöhtes Karzinomrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Das Entartungsrisiko steigt mit zunehmender Größe besonders beim Vorliegen villöser Adenome. In 1 % aller Adenome mit 1 cm Durchmesser (DM), in 10 % aller Adenome mit 1–2 cm DM und in 30–50 % der Adenome mit >2 cm DM finden sich bereits invasive Karzinome. In 40 % treten Adenome multilokulär auf und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer beträgt mindestens 30 %. Die therapeutische Konsequenz: Bei Polypen sollte nie eine Biopsie, sondern eine Polypektomie durchgeführt werden, bei Polypen im Rektum sollten obligat eine Koloskopie sowie regelmäßige koloskopische Kontrollen nach Polypektomie erfolgen.

Weitere präkanzeröse Läsionen

- Familiäre Adenomatose > 100 Polypen
- Colitis ulcerosa: Bei der Colitis ulcerosa steigt das Karzinomrisiko mit der Dauer der Erkrankung und beträgt nach 25 Jahren 40 %, unabhängig vom Erstmanifestationsalter
- Morbus Crohn: etwa 2–3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko
- Juvenile Polyposis
- Schistosomiasis
- Z. n. Ureterosigmoideostomie
- Andere seltene Formen

■ Krebsvorsorge

Ziel der Krebsvorsorge ist die Früherkennung des Tumors im prämaligen Stadium, also des Adenoms. Asymptomatische Personen mit einem durchschnittlichen Krebsrisiko sollten sich ab dem 40. Lebensjahr jährlich einer rektal-digitalen Untersuchung und einem Hämokulttest unterziehen. Eine Screeningkoloskopie sollte in dieser Personengruppe im 50. Lebensjahr durchgeführt werden. Bei negativer Koloskopie sollte die Untersuchung spätestens in 10 Jahren wiederholt werden.

Bei Personen mit erhöhtem Karzinomrisiko (präkanzeröse Bedingungen oder Läsionen) (Tab. 2) gelten andere Nachsorgeintervalle.

■ Symptomatik

Leitsymptom des Rektumkarzinoms ist die perianale Blutung. Jeder Blutabgang *per anum* ist auf ein Karzinom verdächtig und daher unbedingt kolonoskopisch abzuklären! Je weiter proximal der Tumor gelegen ist, um so mehr tritt dieser in den Hintergrund. Das klinische Bild wird bei fortgeschrittenen Tumoren eher durch eine geänderte Stuhltätigkeit wie Blähungen, Obstipation im Wechsel mit Diarrhöen und Schleimabgang geprägt. Weitere Symptome sind Gewichtsverlust, Abnahme der körperlichen Leistung und, insbesondere bei Karzinomen des rechten Kolons, eine hypochrome Anämie mit Blässe. Tumorkomplikationen wie Ileus, Perforation oder Blutung werden bei höher gelegenen Karzinomen in 15–20 %, bei linksseitigen Karzinomen in etwa 10 % beobachtet. Da der Stuhl im rechten Kolon dünnflüssiger ist, erreichen dort lokalisierte Tumoren häufig größere Tumordurchmesser, bevor es zum Auftreten von Obstruktionszeichen kommt, als solche im linken Kolon. Im linken und distalen Kolon lokalisierte Tumoren führen häufiger zu Obstruktion mit krampfartigen Bauchschmerzen, Blähungen und veränderten Stuhlgewohnheiten. Eine seltene Erstmanifestation des Dickdarmkarzinoms, insbesondere im rechtsseitigen Kolon, ist die Intussuszeption (= Invagination), wodurch es zum vollständigen Darmverschluss kommt.

■ Pathologie

Lokalisation

Nach den Regeln der UICC sind hinsichtlich der Tumorlokalisierung primär Kolon, rektosigmoidaler Übergang und Rektum voneinander zu unterscheiden, ein Umstand, der sich praktisch vor allem in operationstechnischen Unterschieden begründet und für die Auswertung von Therapieergebnissen unabdingbar ist. Beim Kolon unterscheidet man die Regionen Appendix, Zökum, Colon ascendens, Flexura hepatica, Colon transversum, Flexura lienalis, Colon descendens und Colon sigmoideum. Die Grenzen zwischen rektosigmoidalem Übergang und Rektum liegt in der Höhe des dritten Sakralwirbels. Die Rektumlänge beträgt 16 cm ab der Anokutanlinie und wird in 3 Abschnitte unterteilt.

Makroskopie

Kolorektale Karzinome weisen unterschiedliche makroskopische Wachstumsformen auf, wobei man polypoide, plattenar-

Tabelle 2: Durchschnittliches, erhöhtes und hohes Risiko

Risikokategorie	Empfehlung	Alter	Intervall
Durchschnittliches Risiko			
Alle Personen ab dem 50. LJ mit Risiko der Normalpopulation	Basiskolonoskopie Hämokult	50. LJ	Wenn o. B. („Clean colon“), alle 10 Jahre Koloskopie
Erhöhtes Risiko			
Einzelnes Adenom < 1 cm <i>in sano</i> abgetragen	Kolonoskopie	Bei Diagnosestellung	Kolonoskopie 3 Jahre nach Polypektomie. Wenn o. B., Nachsorge wie Normalpopulation
Adenome > 1 cm Mehrere Adenome Hochgradige intraepitheliale Neoplasie (Dysplasie)	Kolonoskopie	Bei Diagnosestellung	Kolonoskopie 6 Monate nach Polypektomie. Wenn o. B. („Clean colon“), alle 5 Jahre Kolonoskopie
<i>St. post</i> radikaler Kolonkarzinomoperation	Kolonoskopie	1 Jahr postoperativ	Wenn o. B. nach 2 Jahren Kolonoskopie.
<i>St. post</i> radikaler Rektumkarzinomoperation*	Kolonoskopie	6 Monate postoperativ (Anastomosekontrolle)	Wenn wiederum o. B. alle 2 Jahre Danach wie für Kolonkarzinom
Positive Familienanamnese (1 Erkrankter vor dem 60. LJ oder > 1 Erkrankter in der Familie)	Kolonoskopie	40. LJ bzw. 10 Jahre vor dem familiär jüngsten Erkrankungsalter	Alle 5 Jahre
Hohes Risiko			
Familiär adenomatöse Polyposis coli	Kolonoskopie Humangentische Untersuchung (Spezialzentrum)	9.–11. LJ	Engmaschige Observanz Proktokolektomie vor 18. LJ. Nach pouch-analer Anastomose jährliche Pouchoskopie u. Abdominal- sonographie (Desmoid) u. Gastro- duodenoskopie (Duodenalkarzinom)
Erbliches kolorektales Karzinom	Kolonoskopie	18.–20. LJ	Jährliche Koloskopie
Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	Kolonoskopie mit Stufenbiopsie	8 Jahre nach Erstmanifestation	Jährliche Koloskopie mit Stufen- biopsie (alle 10 cm 2–4 Biopsien)

LJ: Lebensjahr

* Wenn präoperativ nicht das gesamte Kolon abgeklärt werden konnte, ist eine Koloskopie des gesamten Dickdarms spätestens innerhalb von 3 Monaten nach Operation des Rektumkarzinoms durchzuführen.

tige, ulzerierte und diffus infiltrierende Tumoren vorfindet. Außerdem lassen sich makroskopisch insuläre von zirkulären Karzinomtypen unterscheiden. Die makroskopische Wuchsförmigkeit ist wichtig für die Entnahme des Biopsiematerials und erlaubt eine grobe Vorbeurteilung des Tumors insofern, als die polypoiden Tumorformen später und seltener metastasieren als die diffus infiltrierenden.

Histologische Klassifikation nach WHO

- Adenokarzinome (tubuläre, papilläre und papillo-tubuläre Subtypen) entsprechen ca. 90 % aller kolorektalen Karzinome.
- Das muzinöse Adenokarzinom ist definiert durch das Auftreten einer ausgedehnten extrazellulären Verschleimung, die > 50 % des Tumors einnimmt.
- Das Siegelringzellkarzinom ist zu > 50 % aus Siegelringzellen aufgebaut, deren zytologisches Bild durch eine intrazelluläre Anhäufung von Schleim aufgrund einer Sekretionsstörung zustande kommt. Das Siegelringzellkarzinom zeigt durchschnittlich eine schlechte Prognose und entspricht tumorbiologisch einem kolorektalen Karzinom von hohem Malignitätsgrad. Alle weiteren histologischen Tumortypen des Kolorektrums sind Raritäten und werden daher hier nicht abgehandelt.

Grading

Die WHO unterscheidet nach der histologischen Ähnlichkeit des Karzinoms zum Ausgangsgewebe 3 verschiedene Differenzierungsgrade. Die hoch- und mitteldifferenzierten Adenokar-

zinome (niedriger Malignitätsgrad) werden den niedrigdifferenzierten (hoher Malignitätsgrad) gegenübergestellt. Dem hohen Differenzierungsgrad der WHO entspricht die Bezeichnung G-1 der UICC, dem mitteldifferenzierten G-2 und dem niedrigdifferenzierten G-3. Der zusätzlich in der UICC vorgesehene Differenzierungsgrad G-4 entspricht dem eigenen histologischen Tumortyp des undifferenzierten Karzinoms der WHO-Nomenklatur. Dem histopathologischen Grading kommt praktische Bedeutung zu, da nur Karzinome vom niedrigen Malignitätsgrad (also hoch- und mitteldifferenzierte Tumoren) für lokale Therapieverfahren (endoskopische Polypektomie oder chirurgische Lokalexzision) geeignet sein können.

Staging nach UICC

Das Tumorstaging sollte nach den Richtlinien der UICC erfolgen. Die aktuelle Fassung der TNM-Klassifikation der UICC ermöglicht eine genauere Beurteilung prognostischer Subgruppen als die Dukes-Klassifikation und ist außerdem auf verschiedene, moderne diagnostische, wie z. B. die Endosonographie, und auch therapeutische Verfahren besser anwendbar als (neo-) adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie. Die Kombination der Residualtumorklassifikation und des TNM-Systems (inkl. Staging 0–IV) ist praktisch sinnvoll.

Residualtumorklassifikation (R-Klassifikation)

Die Residualtumorklassifikation der UICC bezeichnet das Fehlen oder Vorhandensein eines nachweisbaren Residualtumors (Resttumor) nach erfolgter Behandlung und wird mit dem Symbol R beschrieben. R-0 bedeutet, dass kein Residualtumor nach-

weisbar ist, während R-1 einen mikroskopisch und R-2 einen makroskopisch nachweisbaren Residualtumor bezeichnet. Daher gelten sowohl ein lokoregionär verbliebener Tumor als auch z. B. nicht resezierbare Lebermetastasen als Residualtumor. Die Residualtumorklassifikation soll bei kolorektalen Karzinomen in jedem Fall durchgeführt werden, da primär palliative Eingriffe (R-1- und R-2-Resektionen) von potenziell kurativen (R-0-Resektionen) unterschieden werden können. Diese Unter-

scheidung R-0- versus R-1- und R-2-Resektionen ist prognostisch höchst signifikant und therapeutisch in Hinblick auf adjuvante Therapieverfahren wie Polychemotherapie und Radiotherapie relevant. Fälle, in denen die Residualtumorklassifikation nicht eindeutig möglich ist, sind mit R-X zu klassifizieren. Seitens der Pathologen müssen bezüglich der Residualtumorklassifikation nicht nur der aborale longitudinale Resektionsrand, sondern v. a. die lateralen chirurgischen Resektionsflächen (= tiefer oder zirkumferenzieller Resektionsrand) histologisch untersucht werden.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation UICC 2010

T: Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> : intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria ¹
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor durchbricht das Peritoneum viszerale
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen ^{2,3}
N: Regionale Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastasen in 1 regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2–3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorabsiedelung, z. B. in Satelliten ⁴ , in der Subserosa, oder im nicht peritonealisierten parakolisches oder pararektalen Weichteilgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in ≥ 4 regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4–6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
M: Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder Peritoneum
pTNM: Pathologische Klassifikation (Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien)	
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von ≥ 12 Lymphknoten

Anmerkungen

¹ Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Lamina muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.

² Direkte Ausbreitung in T4b schließt auch histologisch nachgewiesene Infiltration anderer Organe oder Segmente des Kolorektrums auf dem Weg über die Serosa ein, oder bei retro- oder subperitoneal lokalisierten Tumoren bei Ausbreitung über die Muscularis propria hinaus.

³ Ein Tumor, der makroskopisch an anderen Organen oder Strukturen adhärent ist, wird als cT4b klassifiziert. Ist bei der histologischen Untersuchung in den Adhäsionen kein Tumorgewebe nachweisbar, soll der Tumor als pT1–3 klassifiziert werden, entsprechend der anatomischen Tiefe der Wandinfiltration.

⁴ Tumorabsiedelungen (Satelliten), z. B. makroskopische Nester oder Knötchen im parakolorektalen Fettgewebe des Lymphabflussgebietes eines primären Karzinoms ohne histologische Evidenz eines residualen Lymphknotens im Knötchen, können eine diskontinuierliche Ausbreitung darstellen, venöse Invasion mit extravaskulärer Ausbreitung (V1/2) oder völlig ersetzte Lymphknoten (N1/2). Falls derartige Absiedelungen mit Läsionen, die ansonsten als T1 oder T2 beurteilt werden würden, beobachtet werden, ist die T-Klassifikation nicht zu ändern, aber der/die Knötchen werden als N1c betrachtet. Falls ein Knötchen vom Pathologen als ein völlig ersetzter Lymphknoten (im Allgemeinen durch eine weiche Kontur charakterisiert) betrachtet wird, sollte dieses als ein positiver Lymphknoten angesehen werden und nicht als Satellit, und jedes Knötchen getrennt als Lymphknoten für die endgültige pN-Klassifikation gezählt werden.

TNM-System und Staging nach UICC

Das TNM-System und das Staging nach UICC besitzen wesentliche prognostische Bedeutung. Das jeweilige Tumorstadium (0–IV) wird aus der Kombination der T-, N- und M-Kategorie ermittelt. Den klinischen T-, N- und M-Kategorien entsprechen die jeweiligen pathologischen Kategorien, die mit „p“ als pT, pN oder pM gekennzeichnet werden. Endosonographisch erhobene Befunde werden durch Vorschalten eines „u“ gekennzeichnet und Befunde nach Chemo- und/oder Radiotherapie durch das Vorschalten eines „y“. Die T-Kategorie beschreibt histologisch die jeweils tiefste Tumorfunktion des vorliegenden Tumors, die N-Kategorie die Tumorausbreitung im Bereich der Lymphabflussgebiete und die M-Kategorie das Fehlen oder Vorliegen von Fernmetastasen (detaillierte Klassifikation siehe Tabelle 3, 4). Seitens des Pathologen ist bei der histologischen Präparataufarbeitung vor allem auf den Serosadurchbruch und bei Rektumpräparaten auf eventuelle Einrisse an der Präparatoberfläche zu achten. Letztere beinhalten das Risiko einer intraoperativen Tumorzell dissemination, wobei mit einer signifikant höheren Lokalrezidivrate zu rechnen ist. Die Anzahl histologisch untersuchter Lymphknoten nach Radikaleingriffen soll > 12 betragen, ein guter Standard liegt bei durchschnittlich > 20 untersuchten Lymphknoten. Bei Auswertung größerer Fallzahlen soll der Prozentsatz der Präparate mit < 12 histologisch untersuchten Lymphknoten < 5 % liegen. Nach präoperativer Radiochemotherapie ist die Anzahl der durchschnittlich gefundenen Lymphknoten geringer.

Schnellschnitt-Paraffinhistologie

Intraoperative Schnellschnittuntersuchung

Ein intraoperativer Schnellschnitt ist dann indiziert, wenn von der Schnellschnittdiagnose eine Änderung des operationstak-

Tabelle 4: Stadiengruppierung des kolorektalen Karzinoms (UICC 2010)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

tischen Vorgehens abhängt (z. B. Untersuchung der aboralen chirurgischen Resektionsfläche, Resektionsflächen an mitresezierten Nachbarorganen), um R-1-Resektionen zu vermeiden. Zur exakten Bestimmung des Tumorstadiums und der Operationsradikalität sollten außerdem aus jeder suspekten Struktur zusätzlich zum Hauptpräparat Biopsien für die histologische Diagnosesicherung entnommen werden. Im Idealfall soll das Operationspräparat im nichteröffneten Zustand auf raschem Wege dem Pathologen übergeben werden. Dabei sollten die Ligaturen der großen Gefäßstämme ebenso fadenmarkiert werden wie suspekten Stellen.

Präparataufbereitung für Paraffinhistologie

Bei längerer Transportdauer sind Kolonresektate entlang der Tenia libera, Rektumpräparate an der Rektumvorderwand zu eröffnen, der Darminhalt auszuspülen und das Präparat auf einer Korkplatte auszuspannen. Danach ist eine rasche Fixierung in ausreichend Formalin (10%iger Formaldehyd) durchzuführen (Formalinmenge im Verhältnis zur „Gewebsmenge“ ca. 10:1).

■ Präoperative Diagnostik

Obligate Untersuchungen beim Kolon- bzw. Rektumkarzinom

- Rektal-digitale Untersuchung (Evidenzstärke 5): orientierende Beurteilung der Sphinkterfunktion sowie der Tiefeninfiltration bei tiefsitzendem Rektumkarzinom.
- Komplette Kolonoskopie mit Biopsie (Evidenzstärke 4): Koloskopische Abklärung des gesamten Dickdarms auf weitere Neoplasien (in etwa 4 % finden sich synchrone Karzinome, in 25–30 % zusätzliche Polypen). Die Koloskopie ist in der Diagnostik von Dickdarmneoplasien unverzichtbar, sie bietet den zusätzlichen Vorteil der sofortigen Durchführung einer Polypektomie. Ist die Koloskopie aufgrund einer nicht passierbaren Stenose nicht möglich, sollte sie spätestens 3–6 Monate postoperativ nach Tumorsektion durchgeführt werden (Evidenzstärke 3b). Probeexzision des Primärtumors bei tubulo-villösen Tumoren mittels Schlingenbiopsie.
- Abdomensonographie (Evidenzstärke 5): insbesondere zur Beurteilung der Leber (Staging und Planung von Zusatzeingriffen wie Leberteilresektion, Metastasektomie) bzw. zum Erlangen von Hinweisen auf Organüberschreitung.
- Lungenröntgen in 2 Ebenen (Evidenzstärke 4): zum Nachweis bzw. Ausschluss von Lungenmetastasen.
- Bestimmung des CEA-Titers (Evidenzstärke 1a): große Bedeutung als Referenzwert für postoperative Verlaufskontrollen.

Zusätzliche obligate Untersuchungen nur beim Rektumkarzinom

- Starre Rektoskopie (Evidenzstärke 1 c): Ermöglicht eine genaue Bestimmung der Entfernung des distalen Tumors von der Linea dentata und ist damit für die weitere Therapieentscheidung von großer Bedeutung.
- Endosonographie (Evidenzstärke 2b): Insbesondere zur Bestimmung der Infiltrationstiefe bei distaler Tumorkalisation vor sphinktererhaltenden Resektionen, wie auch vor geplanter Lokalexzision und vor einer neoadjuvanten Therapie. Bei höhergradigen Stenosen oder Tumoren im pro-

ximalen Rektum technisch oft nicht durchführbar (in diesen Fällen MRT oder CT).

Fakultative Untersuchungen beim Kolon- bzw. Rektumkarzinom

Die Doppelkontrastirrigoskopie ist bei intramuralen Expansionen (Siegelringkarzinom, etc.) eventuell zusätzlich zur Kolonoskopie angezeigt, ersatzweise beim Nichtgelingen der Kolonoskopie oder bei Ablehnung derselben durch den Patienten. Eine gute Alternative stellt die virtuelle Kolonographie dar. Bei einer Tumorstenose ist ein präoperativer Kolonkontrastmittel-einlauf selbstverständlich kontraindiziert.

Spiral-Computertomographie oder MRT des Abdomens bei unklarem oder pathologischem Befund in der Abdominalsonographie oder bei klinischem oder sonographischem Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum sowie bei Sigmakarzinomen bei Verdacht auf Infiltration von Nachbarorganen (Ureter, Uterus, Adnexe). Intravenöse Pyelographie bei großen Tumoren in der Nähe der ableitenden Harnwege.

Zusätzliche fakultative Untersuchungen beim Rektumkarzinom

- Becken-CT oder -MRT (Evidenzstärke 2a): Außer bei eindeutigen uT1/2- oder uN0-Karzinomen ist ein CT bzw. MRT des Beckens zum lokalen Staging beim Rektumkarzinom wünschenswert. Die Dünnschicht-MRT weist dabei eine hohe Genauigkeit in der Darstellung der mesorektalen Faszie und ihrer Beziehung zum Tumor auf und scheint derzeit dem CT diesbezüglich überlegen.
- Sphinktermanometrie (Evidenzstärke 4): Erleichtert in unklaren Fällen die Entscheidung bezüglich eines Sphinktererhalts.
- Gynäkologische Untersuchung (Evidenzstärke 5): Bei Verdacht auf Infiltration von Uterus, Adnexe oder Vagina.
- Zystoskopie (Evidenzstärke 5): Bei Verdacht auf Blaseninfiltration.

Operationsvorbereitung

Besonders beim kolorektalen Karzinom sind Fremdblutgaben möglicherweise mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden. In Zusammenhang mit anderen Risiken von Fremdblut erscheint die Möglichkeit der Eigenblutvorsorge besonders vorteilhaft. Voraussetzung sind ein annähernd normales Ausgangsblutbild und nach Möglichkeit die präoperative Eigenblutentnahme in mehreren Sitzungen.

Mangelernährungen bei Patienten mit reduziertem Ernährungszustand (Hypoproteinämie, Hypoalbuminämie) sollten durch präoperative ernährungsspezifische Maßnahmen bzw. eventuell sogar parenterale Ernährung für zumindest 10 Tage ausgeglichen werden. Dies führt mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Verminderung des präoperativen Risikos.

Mechanische Darmreinigung

Obwohl evidenzbasierte Daten für die Elektivchirurgie des kolorektalen Karzinoms mittels peroraler Lavage am Vortag der Operation nicht vorliegen, wird diese noch an vielen chirurgischen Abteilungen durchgeführt.

Dabei besteht die Möglichkeit, die orthograde Darmspülung mit Elementardiät/Einlauf/Laxans zu kombinieren. Die ortho-

grade Darmspülung kann in Form der PEG-Lavage (Zusammensetzung in mmol/l: 80 Polyäthylenglykol, 25 NaCl, 40 Na₂SO₄, 10 KCl, 20 NaHCO₃) oder der Salinelavage (wenig hyperosmolare Elektrolytlösung) erfolgen.

Allerdings widersprechen vorliegende randomisierte Studien diesem Vorgehen in der kolorektalen Chirurgie.

Auf keinen Fall ist eine orthograde Darmspülung bei Vorliegen eines subtotal oder total stenosierenden Tumors indiziert. Auch sollte sie nicht bei Patienten mit ausgeprägter kardialer oder renaler Insuffizienz durchgeführt werden.

Im Rahmen von Notfallsoperationen können mittels „on-table lavage“ intraoperativ eine Reinigung des Kolons durchgeführt und damit die Konditionen für eine primäre Anastomose verbessert werden.

Infektprophylaxe

Die prophylaktische Verabreichung von Antibiotika ist in der Dickdarmchirurgie unverzichtbar. Neben einem breiten Spektrum gegen Aerobier ist die Wirksamkeit gegen darmspezifische Anaerobier anzustreben. Im Allgemeinen wird ein Cephalosporin der 2. Generation, häufig in Kombination mit einem Nitroimidazolpräparat verabreicht. Man unterscheidet zwischen einer „Single shot“-Prophylaxe (i. v. Applikation mit der Prämedikation oder der Narkoseeinleitung) und einer Kurzprophylaxe (wie oben plus 2 weitere i. v. Applikationen nach 8 und 16 Stunden). Eine längerfristige Antibiotikaverabreichung ist angezeigt in Fällen von intraoperativer fäkaler Kontamination oder bei bereits bestehender Infektion (z. B. Spontanperforation im Ileus).

Präoperative Stomamarkierung

Essenziell vor der Anlage eines definitiven wie passageren Stomas ist die präoperative Markierung des späteren Stomabereichs (probeweises Aufkleben des Stomasäckchens im Liegen, Sitzen und Stehen).

■ Chirurgie des kolorektalen Karzinoms

Allgemeine Prinzipien

Lagerung des Patienten und operativer Zugang

Bei Operationen am Kolon erfolgt die Lagerung des Patienten im Allgemeinen in leicht überstreckter Rückenlage. Bei geplanter Anastomosierung im Bereich des Sigmas, Rektums bzw. Anus (Rektumkarzinom, Sigma- bzw. eventuell linksseitiges Karzinom) und natürlich bei geplanter abdomino-perinealer Exstirpation sollte der Patient nach Lloyd-Davis gelagert werden. Hierdurch ist ein Wechsel zwischen gestreckter Rückenlage und Steinschnittlage und dadurch ein optimaler Zugang zum Rektum von abdominal und perineal möglich (eventuell transanale Lavage, Endoskopie, Klammernahtgeräte, simultane Rektumexstirpation). Die Laparotomie wird im Allgemeinen als mediane Laparotomie angelegt, im Rahmen der „Fast-track“-Chirurgie auch quere Laparotomien.

Exploration bzw. intraoperatives Staging (cTNM)

Lokalisation, Ausdehnung, Serosainfiltration und Beweglichkeit des Primärtumors, die makroskopische Beurteilung einer erfolgten Metastasierung in regionale und juxtaregionale

Lymphknotenstationen oder in die Leber müssen intraoperativ festgehalten werden. Zu einem exakten intraoperativen Staging gehört heute auch die intraoperative Sonographie der Leber. Lebermetastasen müssen histologisch verifiziert werden. Bei fraglicher Radikalität, besonders bei tiefer Rektumresektion (distaler Resektionsrand), ist manchmal eine Gefrierschnittuntersuchung unerlässlich. Das intraoperative Staging („clinical staging“ [cTNM]), die Operationsausdehnung sowie das histopathologische Staging nach dem TNM-System (pTNM) sollten in einer einheitlichen Nomenklatur („International comprehensive anatomical terminology“ [ICAT]) und in einem einheitlichen Dokumentationssystem (IDS) festgehalten werden.

Anastomosenform und Nahttechnik

Wichtigste Voraussetzungen der Anastomosenheilung sind Spannungsfreiheit und gute Durchblutung der Schnittländer. Bei Handnaht erfolgt die Anastomosierung invertierend End-zu-End, nach Möglichkeit mit resorbierbarem Nahtmaterial (Ausnahmen sind End-zu-Seit- oder Seit-zu-Seit-Anastomosen bei ausgeprägter Lumeninkongruenz). Bei optimaler Technik sind die Ergebnisse für Hand- und Maschinennaht gleich. Je tiefer die Anastomose im kleinen Becken liegt, desto größer ist die technische Erleichterung durch maschinelle Anastomosen (End-zu-End, „Double-stapling“-Technik, funktionelle End-zu-End-Anastomose). Die breite Anwendung sphinktererhaltender Resektionen bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen wurde erst durch Klammernahtgeräte möglich. Sonderformen stellen Pouch-Anastomosen beim tiefen Rektumkarzinom dar.

Allgemeine Operationstaktik beim kolorektalen Karzinom

- Das Ziel ist die kurative Tumorresektion, eine palliative Tumorresektion beugt Tumorkomplikationen wie Blutung, Perforation oder Ileus vor.
- Standardverfahren ist die radikale Resektion mit *En-bloc*-Resektion des jeweiligen Lymphabflussgebiets.
- Bei Flexurkarzinomen sind die Resektionsgrenzen wegen einer möglichen Metastasierung in beide angrenzende Lymphabflussgebiete auf dieselben auszudehnen.
- Potenziell gilt dies auch für Transversumkarzinome (möglicher Lymphabstrom in alle 3 Lymphabflussgebiete).
- Vermeiden jeglicher Tumorzeldissemination. *Cave*: Tumoreintriss oder Inzisionsbiopsie! Mechanische Reinigung der zu anastomosierenden Darmabschnitte mit tumoriziden Substanzen. Eventuell Spülen des Operationsgebietes mit Aqua bidestillata.
- Die „No touch isolation“-Technik (präliminäre Gefäßligatur, orale und aborale Ligatur des zu resezierenden Darmabschnittes) könnte geeignet sein, eine intravasale Tumorpropagation einzuschränken.
- Bei Kontakt mit Nachbarorganen, unabhängig ob infiltrativ oder entzündlich, Durchführung einer *En-bloc*-Resektion (multiviszerele Resektion).
- Im Tumorableus erfolgt die Resektion nach gleichen Radikalitätskriterien, falls ein einzeitiger Eingriff möglich erscheint. Karzinome bis einschließlich der linken Flexur können im Ileus unter Mitnahme der distendierten Kolonabschnitte einzeitig operiert werden. Für Karzinome distal der linken Flexur kann ein 2- oder 3-zeitiges Vorgehen oder bei entsprechender Erfahrung die „On-table lavage“ mit primärer Resektion durchgeführt werden.

- Sofern eine R-0-Resektion möglich erscheint, können loko-regionale Metastasen (Leber, Ovar) bei unkompliziertem Verlauf der Primärresektion simultan entfernt werden.
- Bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels ist die komplette Entfernung des Mesorektums (TME) wegen möglicher Satellitenmetastasen (um extramurale Venen und Neuraalscheiden) unverzichtbar.
- Wesentlich, sofern von der Tumorausdehnung erzielbar, sind entsprechend weite laterale Resektionsgrenzen sowie deren exakte histologische Beurteilung. Die prinzipielle Beckenlymphadenektomie kann derzeit wegen der hohen Morbidität (neurogene Blasenfunktionsstörungen, neurogene erektile Dysfunktion) nicht empfohlen werden.
- Ein Großteil aller Rektumkarzinome ($\pm 70\%$) kann heute sphinktererhaltend operiert werden (abhängig von den lokalen Gegebenheiten, dem Geschick und der Erfahrung des Chirurgen). Die Anlage einer protektiven Kolostomie oder funktionellen Loop-Ileostomie ist abhängig vom Sitz der Anastomose, von der lokalen Situation, vom Operationsverlauf und der Erfahrung des Chirurgen.
- Die abdomino-perineale Rektumexstirpation ist bei tiefsitzenden Tumoren mit ausgedehnter lymphogener Metastasierung und hohem Malignitätsgrad angezeigt, ebenso bei Infiltration des Beckenbodens und der Prostata.
- Lokale Verfahren wie die endoskopische Polypektomie oder die Lokalexzision („Disc resection“) erfordern eine strenge Selektion der Patienten zu diesen Verfahren.
- Die Ergebnisse minimalinvasiver chirurgischer Eingriffe (MIC) beim Kolonkarzinom sind an Zentren mit großer laparoskopischer Expertise auf dem Gebiet der Kolonchirurgie in Hinblick auf Resektatlänge, distale und laterale Resektionsränder, Lymphknotenzahl und Langzeitüberleben entsprechend den vorliegenden Studien mit denen der offenen Chirurgie vergleichbar. Laparoskopische Rektumresektionen sollten derzeit nur im Rahmen von Studienprotokollen durchgeführt werden, da zurzeit eine ausreichende Zahl prospektiv randomisierter Studien noch nicht vorliegt.
- Tumoren des mittleren Sigmas bei langem Mesosigma: Sigmaresektion mit zentraler Ligatur der A. mesenterica inferior.
- Tumoren des unteren Sigmas und des rektosigmoidalen Übergangs: Anteriore Resektion mit zentraler Ligatur der A. mesenterica inferior und Ligatur beider Aa. rectales mediae. Wichtig ist bei all diesen Eingriffen die ausgiebige Mobilisierung der zu anastomosierenden Darmabschnitte, die Sicherstellung einer ausreichenden arteriellen und venösen Durchblutung (*Cave*: fehlende Rirolansche Anastomose, Anastomosen kranial des Sudeckschen Punkts bei zentraler Ligatur der A. mesenterica inferior) sowie eine absolute Spannungsfreiheit und Dichtigkeit der Anastomosen.

Sentinel-Node-Biopsie

Die Sentinel-Node-Darstellung kann mit intraoperativ peritumoral, subserös injiziertem Blaufarbstoff, mit präoperativ verabreichtem, radioaktiv markiertem ^{99}Tc -Kolloid oder am besten durch die Kombination beider Methoden erfolgen. Die Sentinel-Node-Biopsie führt beim kolorektalen Karzinom zur erweiterten pathologischen Aufarbeitung weniger Lymphknoten. Dadurch erfolgt ein „Upstaging“ durch Detektion von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen in den beim kolorektalen Karzinom an Zahl variierenden Wächterlymphknoten. Dies kann zu einem verbesserten Staging mit einer Verbesserung der Prognoseeinschätzung führen. Inwieweit daraus auch Indikationen für die Durchführung adjuvanter Therapiemaßnahmen resultieren, wird derzeit evaluiert. Weiters lassen sich durch diese Methode aberrierende Lymphabflusswege intraoperativ darstellen.

Besonderheiten der Chirurgie des Rektumkarzinoms

Anatomische Gliederung, anatomische und onkologische Aspekte

Als Rektumkarzinom werden alle Tumoren bezeichnet, welche vom Oberrand des Analkanals bis zu einer endoskopischen Höhe von 16 cm (Rektoskop), gemessen ab der Anokutanlinie, lokalisiert sind. Das „chirurgische Rektum“ wird in 3 Teile gegliedert, wobei die Grenzen 8 und 12 cm oberhalb der Anokutanlinie liegen. Das mesenterielle Lymphfettgewebe des Rektums ist im mittleren und oberen Rektumdrittel vorwiegend dorsal und lateral ausgebildet, fehlt aber im distalen Rektum, das dem Levator aufliegt, und wird als Mesorektum bezeichnet.

Die untere Rektumhälfte stellt bezüglich der arteriellen Blutzufuhr und des venösen Abstroms einen Übergangsbereich dar. Hieraus resultieren, ebenso wie aus dem unterschiedlichen Lymphabfluss, unterschiedliche hämatogene und lymphogene Metastasierungsmöglichkeiten.

Für die Tumorchirurgie des Rektums erscheint es wesentlich, in der gefäßarmen Schicht zwischen der Fascia pelvis parietalis (Waldeyer) und der Fascia pelvis visceralis (Denovillier), also im Spatium retrorectale, zu präparieren, da die Venen hinter der ersteren, die Lymphabflusswege vor der letzteren der beiden Faszien verlaufen. Onkologisch besonders wichtig ist, dass bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels die komplette Entfernung des Mesorektums („Total mesorectal excision“ [TME] nach Heald) durchgeführt wird, bei Tumoren

Standardoperationen beim Kolonkarzinom

- Tumoren des Appendix, des Zökums und rechten Kolons: Hemikolektomie rechts mit zentraler Ligatur der A. ileocolica, der A. colica dextra und des rechten Asts der A. colica media.
- Tumor der rechten Kolonflexur: wie oben, aber Erweiterung des Resektionsausmaßes auf das Lymphabflussgebiet der A. colica media.
- Tumoren der Transversummitte: Transversumresektion unter Mitnahme beider Kolonflexuren und zentraler Ligatur der A. colica media. Bei vermuteter lymphogener Metastasierung ist ein intraoperativer Schnellschnitt mit eventueller Erweiterung des Eingriffs auf die benachbarten Lymphabflussgebiete (A. ileocolica, A. colica dextra, A. mesenterica inferior) als optionales Vorgehen vorgesehen, resultierend in einer subtotalen Kolektomie mit Ileorektostomie.
- Tumoren der linken Kolonflexur: Resektion des Colon transversum und des linken Kolons mit zentraler Ligatur der A. colica media und der A. mesenterica inferior. Die Wiederherstellung der Kontinuität erfolgt durch eine Aszendorektostomie.
- Tumoren des Colon descendens und des oberen Sigmas: Hemikolektomie links mit zentraler Ligatur der A. mesenterica inferior.

des oberen Rektumtrittels sollte wegen der Möglichkeit hier lokalisierter Satellitenmetastasen die mesorektale Resektions-ebene 5 cm distal des unteren Tumorrandes angesetzt werden. Ein distaler Sicherheitsabstand von 2,5 cm zum Tumor bei niedrigmalignen Tumoren, von 5 cm bei hochmalignen Tumoren (gemessen im ungestreckten, nicht fixierten Zustand) kann als ausreichend erachtet werden, da der Lymphabstrom vorwiegend nach kranial, im mittleren Rektumtrittel auch nach lateral erfolgt (eventuell Gefrierschnittuntersuchung). Aus diesem Grund ist die mikroskopische Tumorfreiheit der lateralen Resektionsgrenzen wichtig.

Das Rektumkarzinom als gesonderte Entität

Das Rektumkarzinom unterscheidet sich im Langzeitüberleben sowie im Auftreten lokaler Rezidive ganz deutlich vom Kolonkarzinom und sollte daher als eigene Entität betrachtet werden. Als Ursache sind die limitierten Resektionsgrenzen anzusehen, bedingt durch die anatomischen Gegebenheiten des knöchernen Beckens. Das wesentliche Problem beim Rektumkarzinom ist das lokoregionale Rezidiv, schicksalsweisend für den Patienten, abhängig v. a. von der Tumorausbreitung (pTNM, Grading, etc.) und von der Art der gewählten Therapie. Lokalrezidive werden im neueren Schrifttum mit einer Häufigkeit von < 10 % angegeben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt beim Auftreten eines lokalen Rezidivs drastisch ab. Das Spektrum der chirurgischen Therapie wurde zunehmend differenzierter, 70–90 % aller Rektumkarzinome können heute sphinktererhaltend operiert werden.

Chirurgische Therapiemöglichkeiten beim Rektumkarzinom

Die Wahl des chirurgischen Verfahrens ist abhängig vom Tumorsitz, von histopathologischen Kriterien (Tumorgroße, Ausdehnung der rektalen und perirektalen Invasion, Lymphknotenbefall und Grading) sowie von der Erfahrung und dem Geschick des Chirurgen. Das Standardverfahren ist die radikale Resektion bestehend aus der Entfernung des Tumors mit einer regionalen Lymphadenektomie, der hohen Ligatur der A. mesenterica inferior und der Ligatur der Aa. rectales mediae an der Beckenwand. Die radikale Resektion wird durchgeführt in Form sphinktererhaltender Verfahren, wie der hohen anterioren Resektion (AR), der tiefen AR und der abdomino-peranal Resektion mit koloanaler Anastomose eventuell mit subtotaler Entfernung des Sphinkters oder der abdomino-perinealen Rektumexstirpation. Erweiterte Resektionen wie die linksseitige Kolektomie, subtotale oder totale Kolektomie oder die Proktokolektomie mit ileoanalem J-Pouch kommen ausschließlich in Zusammenhang mit synchronen Karzinomen, bei der familiären Adenopolyose (FAP) oder der Colitis ulcerosa zur Anwendung.

Anteriore Resektion (AR)

Tumoren im oberen Rektumtrittel erfordern eine AR, die darunter eine tiefe anteriore Resektion (TAR) mit TME. Da die Durchblutung des distalen Rektummuskelschlauchs bei der TAR von kaudal erfolgt, wird aus Gründen der Anastomosensicherheit je nach anatomischer Situation nur ein kurzer Rektumstumpf belassen (bis etwa 3 cm oberhalb des anorektalen Übergangs) bzw. im Niveau des Levators durchtrennt. Die Chirurgie des Rektumkarzinoms umfasst neben der Resektion des Primärtumors im Gesunden die partielle oder totale Entfernung des so genannten Mesorektums und damit des regio-

nären Lymphabflussgebiets. Dabei versteht man unter dem 1982 von Heald eingeführten Begriff des Mesorektums jenes Lymphfettgewebe, welches das Rektum vorwiegend dorsal und lateral umgibt. Dieses lässt sich durch exakte Präparation in der entsprechenden, sich intraoperativ darstellenden Schicht als Gewebeblock darstellen. Eine mesorektale Karzinombreitung von bis zu 3–4 cm distal des Tumors konnte in ca. 20–31 % diagnostiziert werden. Dementsprechend sollte das Mesorektum bis mindestens 5 cm distal des Tumorunterrands mit entfernt werden. Das bedeutet für das Karzinom des mittleren und unteren Rektumtrittels die komplette Entfernung und für das Karzinom des oberen Rektumtrittels die partielle Exzision des Mesorektums (bis mindestens 5 cm distal des makroskopischen Tumorrands). Die mesorektale Exzision erfolgt durch scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis (= totale mesorektale Exzision [TME]). Die aortennahe Absetzung der A. mesenterica inferior dient der Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets nach proximal. Die autonomen Beckennerven (Nn. hypogastrici und Plexus hypogastrici inf. et sup.) sollten geschont werden. Am Darmrohr ist auch bei tief sitzenden Tumoren die Einhaltung eines entsprechenden Sicherheitsabstands von mindestens 2 cm zum Tumor für eine Resektion nach onkologischen Gesichtspunkten notwendig. Die Rekonstruktion der intestinalen Kontinuität kann im Anschluss daran mittels Nahtgeräten (Tabaksbeutelnaht manuell transabdominell bzw. transanal oder mittels „Double stapling“-Technik) oder transanal als koloanale Anastomose wiederhergestellt werden. Zur Vermeidung der hohen Rate initialer Funktionsprobleme ist die Konstruktion eines kurzen Kolonpouches in Fällen von supranaler und koloanaler Anastomosierung empfehlenswert. Bei schon präexistenten Kontinenzproblemen oder klinischer Sphinkterschwäche (vorausgegangene proktologische Operationen, alte Menschen) sollte präoperativ eine Sphinktermannometrie zur exakten Beurteilung der Sphinkterfunktion durchgeführt werden.

Abdomino-peranale Resektion

Es handelt sich um ein extremes sphinktererhaltendes Verfahren bei Tumorsitz im unteren Rektumtrittel, das angewendet werden kann, wenn transabdominell nicht mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand abgesetzt werden kann. In solchen Fällen wird die distale Resektionsgrenze transanal festgelegt (= intersphinktäre Resektion). Je nach kaudalem Sicherheitsabstand und Tumorstaging wird nur die Mukosa des kranialen Analkanals entfernt oder es wird der M. sphincter ani internus partiell bis subtotal reseziert. Die Anlage einer Schutzkolo- oder -ileostomie ist obligat. Kontraindikationen für dieses Verfahren sind G3-Tumoren und eine Infiltration der Sphinkter- oder Levatormuskulatur.

Abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR)

Dieses Verfahren galt bis in die 1970er-Jahre als das Standardverfahren in der chirurgischen Behandlung des Rektumkarzinoms. Heute kommt die APR bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen mit ausgedehnter lymphogener Metastasierung und hohem Malignitätsgrad und bei solchen mit Infiltration des Schließmuskels zur Anwendung. Es erfolgt die zusätzliche Entfernung des Analkanals und des Schließmuskelapparats bei Anlage einer permanenten Kolostomie. Das schlechtere Abschneiden der APR gegenüber sphinktererhaltenden Resektio-

nen bezüglich Langzeitüberleben und Rezidivhäufigkeit ist vorwiegend auf eine negative Selektion der Patienten zu diesem Verfahren zurückzuführen. Auch Operationsfehler werden diskutiert.

Lokaltherapie beim Rektumkarzinom

Eingeschränkte Verfahren bedeuten die Entfernung des Primärtumors im Gesunden unter Belassung des regionären Lymphabflussgebiets. Unter der Voraussetzung, dass keine Lymphknotenmetastasen bestehen, ist dieses Vorgehen ausreichend. Lokale Exzisionen von Tumoren im mittleren und distalen Drittel des Rektums wurden in den vergangenen Jahren zunehmend häufiger durchgeführt. Im Vordergrund dieser Bemühungen steht das Ziel, die Kontinenz zu erhalten und das Operationsrisiko möglichst einzuschränken. Die Frage nach einer Lokalexzision stellt sich besonders dann, wenn das lymphogene Metastasierungsrisiko geringer erscheint als das Mortalitätsrisiko bei einer konventionellen Operation. Voraussetzung für eine kurative Lokaltherapie ist ein exaktes präoperatives Staging mittels endorektalem Ultraschall (uT1, uT2) und/oder MRI sowie die postoperative pathohistologische Aufarbeitung des Operationspräparats. Entspricht der endgültige pathologische Befund nicht den Kriterien für eine Lokaltherapie, ist eine Standardresektion mit Entfernung der Lymphabstrombahn anzuschließen.

Die Lokalexzision bei kurativer Zielsetzung ist nur in 3–5 % der Fälle möglich. Klinische Voraussetzungen sind kleine (maximal 3 cm Durchmesser), polypös wachsende (*Cave*: keine exulzierenden Tumoren) „Low-risk“-Tumoren (G1, G2; keine Gefäßinvasion, keine Lymphgefäßinvasion [L0], keine muzinösen Anteile), die eine maximale Penetrationstiefe in die Submukosa (T1) haben. Eine zusätzliche Untersuchung der Infiltrationstiefe in die Submukosa scheint prognostisch sinnvoll. Bei Infiltration des Tumors bis zur Muscularis propria auch bei vermutetem negativem Lymphknotenstatus (T2N0M0, Stage I nach UICC) liegt die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs bei bis zu 37 %, weswegen eine Lokaltherapie nicht durchgeführt werden sollte.

Das Prinzip der Operation ist die Tumorentfernung mittels einer Vollwandexzision mit einem zirkulären Sicherheitsabstand von 1 cm. Dies kann transanal in der Technik nach Parks oder mittels der transanal endoskopischen mikrochirurgischen Technik (TEM) nach Buess erfolgen. Vereinzelt wird in der Literatur auch über den posterioren paracoccygealen Zugang (Kraske) oder den York-Mason-Zugang mit Durchtrennung der hinteren Sphinkteranteile berichtet.

Minimalinvasive Chirurgie beim kolorektalen Karzinom

Die laparoskopische Kolonresektion kann an Zentren mit großer laparoskopischer Expertise auf dem Gebiet der Kolonchirurgie nach etablierten onkologischen Kriterien durchgeführt werden und ist mit der offenen Chirurgie in Hinblick auf Resektatlänge, distale und laterale Resektionsränder und Lymphknotenanzahl vergleichbar. Es liegen auch bereits prospektive randomisierte Studien zur Problematik der onkologischen Langzeitergebnisse vor. Lacy et al. [1] zeigten erstmals, dass die Langzeitergebnisse in beiden Gruppen durchaus vergleichbar sind. Auch eine große randomisierte Multicentersstudie der „Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group“ mit > 800 Patienten fand keinen Unterschied in der Rezidiv- oder Über-

lebensrate beider Gruppen [2]. Postoperative Komplikationen, Mortalitätsraten, Reoperationen und die Rate an Wiederaufnahmen waren in beiden Gruppen gleich hoch. Laparoskopisch operierte Patienten hatten einen signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt sowie einen geringeren Analgetikabedarf. Die Operationsdauer in der laparoskopischen Gruppe war jedoch signifikant länger. In beiden Studien waren Patienten mit Karzinomen des Colon transversum ausgeschlossen. Ähnliche Ergebnisse konnten Leung et al. [3] in einer randomisierten Studie an 400 Patienten mit Karzinomen des rektosigmoidalen Übergangs berichten. Auch die Gefahr iatrogenen Implantationsmetastasen an den Trokarkanälen konnte durch Entwicklung neuer Instrumentarien reduziert werden. Derzeit liegt die Inzidenz von „Port-Site“-Metastasen < 1 % und ist damit gleich hoch wie in der offenen Chirurgie. Dementsprechend zeigen die vorliegenden Daten, dass es keine Einwände gegen ein minimalinvasives Vorgehen beim Kolonkarzinom gibt. Eine entsprechende Erfahrung mit laparoskopischen Koloneingriffen ist allerdings Voraussetzung. Nicht übersehen werden sollte auch die hohe Lernkurve für diese Technik, die bei > 20 Resektionen liegt. Zum heutigen Zeitpunkt ist die Datenlage noch nicht so eindeutig, dass eine generelle Empfehlung für eine laparoskopisch durchgeführte Rektumresektion abgegeben werden kann, da zu wenige randomisierte Daten vorliegen. Allerdings scheinen die onkologischen Ergebnisse mit der offenen Operationsmethode vergleichbar zu sein [4–7]. Selbstverständlich ist eine entsprechende ausführliche Aufklärung der Patienten bezüglich Vor- und Nachteilen des laparoskopischen gegenüber dem offenen Vorgehen bei kolorektalen Karzinomen obligatorisch.

■ Adjuvante Therapieformen

Prinzip einer adjuvanten Therapie

Eine adjuvante Therapie dient zur Vorbeugung eines Wiederauftretens des Tumors, der zuvor mit radikaler Zielsetzung (= R0-Resektion) operiert wurde.

- Eine adjuvante Therapie kann nur gegen okkulte, zirkulierende und vitale Tumorzellen sowie mikroskopische Tumorzellaggregate wirksam sein.
- Ihre größte Wirksamkeit zeigt diese bei minimalem Resttumor und günstiger Zellkinetik.
- Die antitumoröse Wirkung muss in der palliativen Situation bewiesen worden sein.
- Bei adjuvanter Zytostatikatherapie müssen die Zytostatikaspiegel entsprechend hoch sein und die Dauer der Therapie muss eine komplette Eradikation der Tumorzellen gewährleisten.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie muss entsprechend hoch sein.

Prinzip einer neoadjuvanten Therapie

Das Ziel der neoadjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms besteht darin, ein „Down-Sizing“ und/oder „Down-Staging“ bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zu erzielen.

Ein weiterer angestrebter Effekt ist die Veränderung der Zellkinetik, welche zu einer Erniedrigung des „Thymidin labeling index“ führt und postoperativ ein durch Wachstumsfaktoren vermitteltes rascheres Tumorwachstum verhindert.

Adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom

Voraussetzung für jede adjuvante Therapie ist die R-0-Resektion des Primärtumors. Dabei stellt die pathohistologische Tumorstadienbestimmung die Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie dar.

- Stadium I: Für Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert.
- Stadium II: Im Stadium II konnte in einer Metaanalyse von randomisierten Studien gezeigt werden, dass mit einer adjuvanten Therapie auf Basis von 5-Fluorouracil- (5-FU-) haltigen Schemata ein Überlebensvorteil von bis zu ca. 5 % erreichbar ist. Zusätzlich wurde im QUASAR-Trial ein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben durch eine adjuvante Kombinationstherapie mit 5-FU/LV bei Patienten im Stadium II erreicht. Unter Einbeziehung von Risikofaktoren wie T4 (Serosadurchbruch), vaskulärer Invasion, perineuraler Ausbreitung, Zustand nach Ileus oder Perforation sollte die Therapieentscheidung individuell nach exakter Aufklärung der Patienten über den möglichen Benefit erfolgen. In Zukunft werden neue Methoden zur Rezidivrisikoabschätzung und Prädiktion der Chemosensitivität eine Verbesserung der Auswahl der zu behandelnden Patienten in diesem Stadium des Kolonkarzinoms bringen.
- Stadium III: Die adjuvante Chemotherapie reduziert die Letalitätsrate von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium III (positive Lymphknoten) um 10–15 %. Bislang wurde im Allgemeinen ein Protokoll mit 5-FU/Folinsäure durchgeführt (Mayo-, Roswell-Park- oder De-Gramont-Schema). Aufgrund der guten Ergebnisse der MOSAIC-Studie ist FOLFOX 4 derzeit das Standardschema in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms bei Patienten ohne Kontraindikation für Oxaliplatin. FOLFOX4 (LV/5FU2 und Oxaliplatin), das Regime der MOSAIC-Studie, zeigte in einer randomisierten Studie mit 2246 Patienten eine signifikante Verbesserung des 3-Jahres-krankheitsfreien Überlebens gegenüber einem 5-FU/Folinsäure-Regime (78,2 versus 72,9 %), allerdings mit mehr Nebenwirkungen (Neurotoxizität). In der groß angelegten randomisierten X-ACT-Studie zeigte sich Capecitabin (Xeloda®) sowohl bezüglich krankheitsfreiem Überleben als auch Gesamtüberleben zumindest gleich wirksam wie 5-Fluorouracil/Folinsäure entsprechend dem Mayo-Clinic-Schema und wies auch eine bessere Verträglichkeit auf. Capecitabin imitiert die 5-FU-Dauerinfusion, kann aber oral verabreicht werden und wird erst im Tumor durch das Enzym Thymidinphosphorylase zum eigentlichen Wirkstoff 5-FU aktiviert. Auf die kombinierte Anwendung mit Folinsäure kann dabei verzichtet werden, da diese das therapeutische Ergebnis nicht verbessert, aber zu höheren Nebenwirkungsraten führt.

Neoadjuvante und adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

Aktuelle, wirksame multimodale Konzepte für die Primärtherapie des Rektumkarzinoms erfordern ein intensives prätherapeutisches Staging, damit einerseits möglichst alle jene Patienten eine neoadjuvante Therapie erhalten, die davon profitieren können, und andererseits eine Übertherapie mit dem Risiko für Langzeitfolgen vermieden wird. Der Therapieplan ist in jedem Fall individuell zu erstellen. Eine präoperative Radiochemotherapie zur Lokalrezidivprophylaxe ist effektiver und weni-

ger toxisch als eine postoperative. Auch die Erlanger Studie zeigte eine Überlegenheit der prä- gegenüber der postoperativen Radiochemotherapie in allen Punkten. Für das lokoregionale Staging bleibt die radiologische Einschätzung des Lymphknotenbefalls deutlich hinter der Beurteilbarkeit der Invasionstiefe des Tumors zurück. Daher dienen vor allem die Tumorklassifikation im unteren und mittleren Rektum, eine extramurale Infiltration, eine Nahebeziehung des Tumors zur mesorektalen Faszie bzw. Beckenwand und die Möglichkeit des Sphinkterhalts als Entscheidungsgrundlagen für den Einsatz einer neoadjuvanten Therapie, da mit wachsender lokaler Ausbreitung das Lokalrezidivrisiko einerseits und die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenbefall andererseits ansteigen. Bei Tumoren im oberen Rektumdrittel im Stadium II mit geringer Infiltrationstiefe wird die Indikation zur (neo-) adjuvanten Therapie kontrovers diskutiert. Optimale Chirurgie, gemeinsam mit (neo-) adjuvanter Radio- (-chemo-) therapie für fortgeschrittene Tumoren ist heute in der Lage, das Lokalrezidivrisiko bei optimalem Funktionserhalt zu minimieren. Eine postoperative Chemotherapie für Tumoren im Stadium II und III kann das Langzeitüberleben verbessern.

Strahlentherapie

Vorbemerkungen zur Strahlentherapie

Die Rolle der Radiotherapie in der Primärbehandlung des Rektumkarzinoms richtet sich nach der lokalen Tumorausbreitung (T-Stadium), der regionalen Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und nach der anatomischen Lage des Tumors im kleinen Becken (Entfernung vom Analkanal, von der Beckenwand und von benachbarten Organen) in Hinblick auf eine mögliche chirurgische Resektion.

Die lokale Radiotherapie hat in Abhängigkeit von der primär onkologisch radikalen Resektabilität des Tumors und der regionalen Lymphknoten 2 unterschiedliche lokoregionale Ziele:

1. Lokalrezidivprophylaxe ohne primäre Veränderung im TN-Stadium (also ohne „Down-Sizing“ oder „Down-Staging“);
2. „Down-Sizing“ (Reduktion) des Tumolvolumens mit dem Ziel, eine onkologisch radikale Resektabilität (oder Sphinktererhalt) zu erreichen.

Die beiden unten besprochenen Radiotherapieregimes („Kurzzeit-Vorbestrahlung“ und „Langzeit-Vorbestrahlung mit Chemotherapie“) sind hinsichtlich dieser beiden Ziele eindeutig zu unterscheiden:

- Mit „Kurzzeit-Vorbestrahlung“ und unmittelbar folgender Operation wird das erste Ziel erreicht.
- Mit der „Langzeit-Vorbestrahlung“ wird das zweite Ziel erreicht („Down-Sizing“, eventuell begleitet von „Down-Staging“), damit indirekt auch das erste Ziel (Lokalrezidivprophylaxe und vermutlich auch Langzeitüberlebensverbesserung).
- Mit postoperativer Radiotherapie (mit oder ohne Chemotherapie) ist nur eine Lokalrezidivprophylaxe erreichbar.

Der Konsensus zur adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms der National Institutes of Health der USA [8] (Evidenz-Level: 1) empfahl postoperative Radiochemotherapie für Patienten im Stadium II und III. In den Studien, auf denen dieser Konsensus beruhte, war keine totale Mesorektumexzision (TME) durchgeführt worden.

Seither wurden vor allem in Europa große randomisierte Phase-III-Studien mit präoperativer Radiotherapie durchgeführt, die positive Ergebnisse hinsichtlich Verbesserung der Lokalkontrolle (auch mit TME) [9] (Evidenz-Level: 1) und des Gesamtüberlebens erbrachten [10] (Evidenz-Level: 1).

Eine randomisierte Phase-III-Studie, die die präoperative mit der postoperativen Radiotherapie ohne Chemotherapie direkt verglich, zeigte ein besseres Ergebnis sowohl hinsichtlich lokaler Kontrolle als auch hinsichtlich Toxizität für die präoperative Therapie [11] (Evidenz-Level: 2).

Die randomisierte Phase-III-Studie der CAO/ARO/AIO-94 in der BRD, die die präoperative mit der postoperativen Radiochemotherapie verglich, ergab eine niedrigere Lokalrezidivrate für die präoperative Therapie sowie eine geringere Toxizität und höhere Sphinktererhaltungsrate [12] (Evidenz-Level: 1).

Zusätzlich zeigten 2 Metaanalysen, dass die Anwendung einer Radiotherapie das Lokalrezidivrisiko, das Gesamtüberleben und das tumorspezifische Überleben gegenüber einer alleinigen Operation verbessert. Für die präoperative Radiotherapie ist der Vorteil deutlicher als für die postoperative [13] (Evidenz-Level: 1).

Präoperative Radiotherapie wird in jedem Fall der postoperativen vorgezogen, weil präoperative Radiotherapie verglichen mit postoperativer wirksamer ist und weniger akute und sehr wahrscheinlich auch weniger chronische Morbidität mit sich bringt.

Ist ein Rektumkarzinom lokal nicht (sicher) onkologisch radikal resektabel, soll in jedem Fall eine präoperative Langzeit-Radio- (-chemo-) therapie durchgeführt werden. Damit wird die Aussicht auf eine R-0-Resektion verbessert. Eine postoperative Radiotherapie nach R-1- oder R-2-Resektion ist deutlich weniger wirksam als eine präoperative Therapie mit nachfolgender R-0-Resektion (Evidenz-Level: 4).

Wurde keine präoperative Radiotherapie durchgeführt und ergibt das Operationspräparat Stadium II oder III, so besteht – mit Ausnahme von Stadium II im oberen Rektumdr Drittel – eine Indikation zu einer postoperativen Radiotherapie (50 Gy, eventuell mit Boost bis 60 Gy) in Kombination mit 5-FU-basierter Chemotherapie (Tab. 5).

Tabelle 5: Chemotherapieschema während kombinierter Radio-/Chemotherapie

Präoperativ oder postoperativ

FU-Dauerinfusion (während gesamter Bestrahlungsdauer)	FU: 225 mg/m² KOF/d
<ul style="list-style-type: none"> Alternative 1: FU-Dauerinfusion (2x 5 Tage) Alternative 2: Capecitabin oral Alternative 3: FU-Bolusgabe (± Leucovorin) 	FU: 1000 mg/m ² KOF/d × 5 (in Woche 1 und 5 der Bestrahlung) Dosisreduktion auf 500 mg bei postoperativer RT Capecitabin (Xeloda®) 2 × 825 mg/m ² KOF/d an den Bestrahlungstagen FU: 500 mg/m ² KOF/d (d 1–3) oder FU: 400 mg/m ² KOF/d + LV 20 mg/m ² KOF/d (d 1–4) (jeweils in Woche 1 und 5 der Bestrahlung)

KOF: Körperoberfläche; RT: Radiotherapie; LV: Leucovorin

Therapieoptionen in den einzelnen Stadien beim Rektumkarzinom

Stadium I (T1–T2, N0, M0)

Im Stadium I ist eine prä- oder postoperative Radiotherapie bei adäquater Chirurgie generell nicht indiziert. Das Stadium sollte bestmöglich diagnostisch gesichert sein

Stadium II (T3–T4, N0, M0) und Stadium III (jedes T, N1–N2, M0)

Bei Tumoren, die die Darmwand überschritten haben (T3–T4 und/oder positive Lymphknoten) ist das Lokalrezidivrisiko nennenswert, sodass hier grundsätzlich die Indikation zur Radiotherapie in Kombination auch mit adäquater Chirurgie (TME) gegeben ist. Bei Tumorsitz im oberen Rektumdr Drittel und „kleinem T3“ in der MRT (also nur geringfügige Wandüberschreitung und weit von der geplanten Resektionsebene entfernt) ohne Verdacht (in der CT bzw. besser MRT) auf Lymphknotenmetastasen kann auf die Strahlentherapie auch verzichtet werden. Wesentlich ist der Abstand des Tumors von der mesorektalen Faszie in der MRT. Ist dieser ≤ 5 mm, ist eine Langzeit-Radiochemotherapie zu empfehlen.

Tumoren des Stadiums T3 können hinsichtlich ihrer Resektabilität sehr unterschiedlich sein: vom kleinen T3-Tumor, der gerade eben die Muscularis propria durchbricht bis hin zum ausgedehnten T3-Tumor, der fast bis zur Beckenwand reicht. Analoges gilt für Lymphknoten: kleine Lymphknoten nahe dem Rektum, deutlich innerhalb der Resektionsebene; große Lymphknoten, weit entfernt vom Rektum an der Beckenwand adherent, an der Grenze der Resektionsebene.

Um diesen unterschiedlichen Situationen möglichst umfassend gerecht zu werden, sollte das Regime der Radiotherapie – über das TN-Stadium hinaus – an der lokalen anatomischen Situation des Tumors und der Lymphknoten orientiert werden.

Kleine, primär onkologisch radikal resektable T3-Tumoren

Hier kann eine präoperative Kurzzeit-Vorbestrahlung (Evidenz-Level: 1) oder eine Langzeit-Vorbestrahlung (ohne oder) mit konkomitanter Chemotherapie (Evidenz-Level: 1) durchgeführt werden.

Primär resektable Tumoren im oberen Rektumdr Drittel haben ein deutlich geringeres Lokalrezidivrisiko als Tumoren im mittleren und unteren Drittel, sodass die Radiotherapie im oberen Drittel umstritten ist und nicht generell empfohlen wird.

Große, primär nicht sicher onkologisch radikal resektable T3/T4-Tumoren

Hier ist eine Langzeit-Vorbestrahlung mit [15] (Evidenz-Level: 4) oder ohne [16] (Evidenz-Level: 4) Chemotherapie (Tab. 5) indiziert, um eine onkologisch radikale Resektabilität zu erreichen.

Wurde keine präoperative Radiotherapie durchgeführt und ergibt das Operationspräparat Stadium II oder III, so besteht – mit Ausnahme von Stadium II im oberen Rektumdr Drittel – eine Indikation zu einer postoperativen Radiotherapie (50 Gy, eventuell mit Boost bis 60 Gy) in Kombination mit 5-FU-basierter Chemotherapie (Tab. 5). Die Radiotherapie sollte sobald wie möglich nach der Operation begonnen werden, wobei die ersten

beiden Zyklen der Chemotherapie als kontinuierliche Infusion konkomitant mit der Radiotherapie gegeben werden sollen.

Stadium IV (jedes T, jedes N, M1)

In diesem Stadium muss hinsichtlich des Einsatzes der Radiotherapie eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden, die in erster Linie von der voraussehbaren therapieassoziierten Morbidität und dem Ausmaß der Metastasen abhängt. Durch die operative Entfernung von Lebermetastasen werden heute wesentlich höhere 5-Jahres-Überlebensraten erreicht, was bei der Primärbehandlung auch dieser fortgeschrittenen Tumorstadien berücksichtigt werden muss.

Radiotherapieregime

Kurzzeit-Vorbestrahlung

25 Gy innerhalb einer Woche. Keine konkomitante Chemotherapie. Operation in der darauffolgenden Woche. Empfehlungsgrad: A (Einzeldosis 5 Gy, andere Fraktionierungen, z. B. 2,5 Gy 2× täglich, in Studien [17]).

Langzeit-Vorbestrahlung

40–50 Gy konventionell fraktioniert, mit konkomitanter 5-FU-basierter Chemotherapie (Tab. 5). Operation nach einem therapiefreien Intervall von mindestens 3 Wochen oder länger (Einzeldosis 1,8–2 Gy, andere Fraktionierung in Studien). Empfehlungsgrad: A.

Präoperative „Langzeit-Radiotherapie“ ohne Chemotherapie: 50–60 Gy, „Shrinking field“. Empfehlungsgrad: C.

Postoperative Radiochemotherapie

50 Gy konventionell fraktioniert, mit konkomitanter 5-FU-basierter Chemotherapie (Tab. 5). Empfehlungsgrad: A; allerdings spricht der direkte Vergleich zwischen prä- und postoperativer Radiochemotherapie für die präoperative Therapie [12]. Evidenz-Level 1, Empfehlungsgrad: A.

Zielvolumen und Technik

Zielvolumen und Radiotherapientechnik sind für Kurz- und Langzeit-Vorbestrahlung gleich [18]. Die Anwendung moderner Bestrahlungstechnik ist für die (neo-) adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms von außerordentlicher Bedeutung, da auf diese Weise radiogene Nebenwirkungen deutlich reduziert werden können.

Die Radiotherapie wird mit Linearbeschleunigern mit Energien ≥ 6 MeV durchgeführt.

Klinisches Zielvolumen („Clinical Target Volume“ [CTV]) für die (neo-) adjuvante Radiotherapie ist der Tumor bzw. das Tumorbett mit einem entsprechenden zirkumferenziellen und longitudinalen Sicherheitsabstand zur Erfassung subklinischer mikroskopischer Tumorausbreitung. Hierbei wird das Rektum – beginnend etwa 4 cm kaudal des makroskopischen Tumors – sowie das gesamte Mesorektum mit den perirektalen, präsakralen und den Lymphknoten entlang der inneren Iliakalgefäße eingeschlossen. Bei Nahebeziehung zur Beckenwand sind die entsprechenden Strukturen großzügig in das Zielvolumen einzubeziehen. Die präsakrale Faszie ist in jedem Fall in das CTV zu inkludieren. Bei entsprechender Topographie sind unmittelbar benachbarte Organe (Prostata, Harnblase, Vagina, Uterus)

zumindest in ihren dorsalen Abschnitten einzubeziehen. Anus und Perineum werden nur bei Tumorsitz in unmittelbarer Nähe des Beckenbodens eingeschlossen. Entsprechend dem individuellen Befallsmuster können auch weitere Lymphknotenregionen mit in das CTV einbezogen werden.

Eine CT-basierte 3D-Bestrahlungsplanung wird heute zunehmend angewandt. Hierfür ist die Durchführung einer Planungs-CT mit dem Patienten in Bestrahlungsposition Voraussetzung.

Dieses Zielvolumen wird mit 3 oder 4 Feldern behandelt; bei 3 Feldern sind die lateralen Felder mit Keilfiltern zu versehen. Diese Technik vermeidet im Vergleich zu antero-posterior opponierenden Feldern eine Mitbestrahlung ventral liegender Darmabschnitte sowie eines Großteils der Harnblase. Die Felder werden individuell mittels Bleiblocken oder Multi-Leaf-Kollimatoren an das Zielvolumen angepasst.

Aktuelle Entwicklungen in der Chemotherapie

5-FU wird üblicherweise als kontinuierliche Infusion unter Verwendung eines Port-a-Cath-Systems verabreicht. Die einer kontinuierlichen Infusion von 5-FU ähnliche Pharmakokinetik hat den Einsatz von Capecitabin, der oral applizierbaren Prodrug von 5-FU, nahegelegt. Dies vor allem aufgrund der präklinischen Daten, welche eine besondere Synergie von Capecitabin und Radiotherapie zeigten [19, 20]. In Phase-I- und -II-Studien konnten Ergebnisse vergleichbar mit jenen von Studien mit kontinuierlichem 5-FU erzielt werden [21, 22] (Tab. 5).

Ein weiterer Schritt ist die Kombination mit zusätzlichen radiosensibilisierenden Chemotherapien. Daten aus Phase-I- und -II-Studien liegen für Oxaliplatin- [23–25] und Irinotecan-Kombinationen [26, 27] vor. Die klinische Aussagekraft dieser Studien ist zwar präliminär, pathologische CR-Raten bis > 30 % bei möglicherweise erhöhter Toxizität sprechen für eine weitere intensive Untersuchung dieser Kombinationen im Rahmen von prospektiven klinischen Studien.

Erläuterungen zur präoperativen und chirurgischen Therapie

Klinisch-radiologisch T1, T2 (und N⁻)

Primäre Operation

- TVR (tiefe vordere Resektion) mit partieller mesorektaler Exzision (ME): oberes Rektumdrittel
- TME (totale mesorektale Exzision) mit Kolon-Pouch: mittleres und unteres Drittel
- APR (abdomino-perineale Rektumexstirpation): Sphinkterinfiltration, zu geringer longitudinaler Sicherheitsabstand, zu schwacher Sphinkter
- Lokale Exzision: Low-risk-T1; individuelle Indikation

Klinisch/Radiologisch T3, T4 (und/oder N⁺)

- Neoadjuvante Therapie (kann bei Tumorsitz im oberen Drittel ohne Nahebeziehung zur Beckenwand entfallen)
- Radiotherapie 25 Gy: lokal gut operabler Tumor, T3 (oder N⁺)
- Radiochemotherapie: wenn Down-Sizing erwünscht (großer, distaler TU, fragliche Resektabilität, Infiltration der mesorektalen Faszie, fraglich mögliche Sphinktererhaltung)
- Operation: TVR mit partieller ME (oberes Drittel) oder TME mit Kolon-Pouch oder Rektumexstirpation (untere 2 Drittel)

Immuntherapie beim kolorektalen Karzinom

Kolorektale Karzinome weisen häufig eine Überexpression von EGFR auf. Mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab lässt sich eine EGFR-Blockade erreichen. Nach derzeitigem Wissensstand kommt es dabei durch Proliferationshemmung und Apoptoseinduktion zu einer Hemmung angiogenetisch wirksamer Faktoren und zu einer Beeinträchtigung von Tumordinvasion und Metastasierung. Dabei weist Cetuximab synergistische Wirkungen bei Kombination mit Radio- und Chemotherapie sowohl tierexperimentell als auch in klinischen Studien auf. Damit steht nun erstmals für das kolorektale Karzinom eine biologisch ausgerichtete Therapieoption mit einer relevanten Antitumorwirkung zur Verfügung. Durch diese Therapiemöglichkeit wird das therapeutische Spektrum insbesondere bei metastasierenden kolorektalen Karzinomen, die auf eine Chemotherapie nicht angesprochen haben, erweitert. So zeigt z. B. die BOND-Studie (Kombination von Cetuximab und Irinotecan) eine Ansprechrate von 23 % und eine Tumorkontrollrate von 55 % in der Third-line-Therapie. Durch Cetuximab und weitere, in Entwicklung begriffene neue Substanzen für die „molecular targeted therapy“ eröffnen sich völlig neue Aspekte in der Therapie des kolorektalen Karzinoms.

Auch die Effizienz des Anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab in der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms wird derzeit in mehreren klinischen Studien untersucht. Dabei wird VEGF („Vascular endothelial growth factor“), einer der wichtigsten Mediatoren für die tumorassoziierte Angiogenese, durch diesen monoklonalen Antikörper gezielt blockiert. Erste positive Ergebnisse konnten in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms erzielt werden [28]. In der First-line-Therapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Irinotecan, Fluorouracil und Leukovorin (IFL) im Vergleich zu IFL und Avastin konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um 4,5 Monate beobachtet werden. In der Second-line-Therapie konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Bevacizumab zu FOLFOX4 einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 2,5 Monaten bewirkt (TREE-2-Studie).

■ Palliative Therapie

Chirurgie/Endoskopie

- Palliative Resektion in Form einer tubulären oder Segmentresektion: Dadurch kann eine Darmobstruktion, Perforation oder Blutung in späterer Folge vermieden werden. Eine Ausnahme bildet die diffuse peritoneale Aussaat. Auch beim Rektumkarzinom ist die palliative Resektion mit verringertem Sicherheitsabstand bei lokal operablen Tumoren wegen der verlängerten Überlebenszeit, der besseren Lebensqualität und der besseren Ausgangssituation für eine palliative Zusatztherapie zu empfehlen. Eine kontinenzhaltende Resektion ist in einer solchen Situation der abdominaloperativen Exstirpation vorzuziehen, weiters kann eine Hartmann-Resektion in Erwägung gezogen werden.
- Bei erhöhtem Operationsrisiko kann die Indikation zur Lokalexzision weiter gestellt werden, in der echt palliativen Situation ist sie kaum durchführbar.
- Kryo-, Elektro- und Laserkoagulation: Bei inoperablen stenosierenden Tumoren des Rektums ist mit einer dieser Methoden oft eine gute Desobliteration zu erzielen.

- Endoskopische Stentapplikation: Bei inoperablen stenosierenden Tumoren des Kolons/Rektums lässt sich mittels selbstexpandierender schlauchförmiger Prothesen, die z. B. aus Nitinoldraht bestehen, eine gute Lumendesobliteration erreichen.

Strahlentherapie

Bei Rektumkarzinomrezidiven ist im palliativen Therapieansatz durch tele- oder brachytherapeutische Verfahren (20–40 Gy in 2–3 Wochen) die Verhinderung einer eventuell drohenden kompletten Stenosierung möglich. Eine Reduktion der Tumormassen sowie eine deutliche Schmerzlinderung bei präsakralen Tumorrezidiven oder bei manifester ossärer Metastasierung ist in 75 % der Patienten erzielbar und führt somit in fortgeschrittenen Tumorstadien zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. In der Behandlung des Lokalrezidivs beim Kolonkarzinom hat die Strahlentherapie nur einen sehr untergeordneten Stellenwert.

Chemo-, Immuntherapie

Im Stadium IV (M-1) kann die palliative Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bewirken und zusätzlich Allgemeinzustand und Lebensqualität verbessern. Die heute verfügbaren Daten lassen einen klaren Benefit zugunsten der modernen Oxaliplatin- bzw. Irinotecan-Kombinationstherapien auf 5-FU/Leukoverin-Basis erkennen. Allerdings kann für einige Patienten auch im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit eine weniger intensive Erstlinientherapie ausreichend sein.

Diese Therapien sollten nur im Rahmen palliativer Therapieprotokolle oder in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Onkologen durchgeführt werden. Indikationen zur lokalisierten oder systemischen Chemotherapie sind tumorbedingte Beschwerden, wenn andere Therapieformen ausgeschöpft sind, eventuell rasche Krankheitsprogredienz bei gutem Allgemein- und Ernährungszustand und der besondere Therapiewunsch des Patienten.

■ Rezidiveingriffe

Onkologisch-chirurgische Rezidiveingriffe werden erforderlich beim Auftreten von metachronen Karzinomen, Lokalrezidiven oder lokalisierten Fernmetastasen.

Metachrone Karzinome

Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom beträgt die kumulative Inzidenz für ein metachrones Karzinom, d. h. Auftreten eines neuen primären Tumors im Kolo-Rektum, 1,5 % nach 5 Jahren. Die relative Risikoinzidenz ist damit etwa 1,6 × höher als in der Normalbevölkerung. Aus diesem Grund sind entsprechende postoperative kolonoskopische Kontrolluntersuchungen indiziert. Bei anastomosenahe Sitz ist gelegentlich die Abgrenzung gegen intraluminale Rezidive schwierig. Die Operation erfolgt nach den gleichen Radikalitätskriterien wie bei Ersttumoren.

Lokalrezidiv

Es handelt sich um das Wiederauftreten des Tumors im Bereich des ehemaligen Primärtumors, des regionalen Lymphabfluss-

gebiets, des Operationsgebiets, im Bereich von Operationsnarben und Drainstellen nach vorausgegangener Radikaloperation (R-0-Resektion). Man unterscheidet zwischen intraluminalen Anastomoserezidiven im engeren Sinn (selten) und extraluminalen Rezidiven, die häufig makroskopisch und histologisch nicht differenzierbar sind. Im Gegensatz zum Rektumkarzinom sind Lokalrezidive beim Kolonkarzinom seltener. Die Lokalrezidivrate nach resezierten Kolonkarzinomen wird in der aktuellen Literatur mit 2–4 % angegeben. Als Risikofaktoren gelten Perforation oder Fistulation, Fixation an benachbarten Organsystemen bzw. T4-Tumoren sowie ein schlechter Differenzierungsgrad. Häufig ist bei Diagnosestellung bereits eine peritoneale Aussaat vorhanden, die ein radikales chirurgisches Vorgehen verhindert.

Aufgrund der verbesserten chirurgischen Technik im Sinne einer totalen mesorektalen Exzision sowie auch Etablierung neoadjuvanter Therapiestrategien sollte die Lokalrezidivrate nach operiertem Rektumkarzinom nicht höher als 10–12 % sein. In aktuellen Studien lassen sich bereits Rezidivraten von 4–8 % erzielen. Beim Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms können Frühfälle in etwa 25 % potenziell kurativ nachoperiert werden. Häufig sind Lokalrezidive aber auch hier mit Fernmetastasen bzw. einer peritonealen Aussaat verbunden.

Da die Morbiditätsrate bei Rezidiveingriffen durch die häufig erforderliche multiviszerele Resektion relativ hoch liegt und der Patient nur von einer kurativen R-0-Resektion profitiert, spielt ein exaktes präoperatives Staging vor Lokalrezidiveingriffen eine große Rolle. Hierzu dient aktuell sowohl die Kernspintomographie, um das lokale Ausmaß des Rezidivtumors beurteilen zu können, als auch die CT- und PET-Untersuchung, um Fernmetastasen mit einem hohen Prozentsatz ausschließen zu können. Abhängig von bereits im Rahmen des Ersteingriffs durchgeführten tumorspezifischen Maßnahmen besteht auch die Möglichkeit einer intraoperativen zusätzlichen Radiotherapie zum Aufboostern des Tumorbetts sowie auch eventuell prä- oder postoperative Radio/Chemotherapie-Strategien. Aufgrund der äußerst schlechten Lebensqualität im Finalstadium von Rezidivkarzinomen im kleinen Becken sollte mit allen möglichen Therapieoptionen versucht werden, eine kurative Resektion anzustreben, um die Lebensqualität dieser Patienten zu verbessern.

Fernmetastasen

Bei etwa 80 % der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom ist eine chirurgische Intervention primär mit kurativer Zielsetzung durchführbar. In ca. der Hälfte der Fälle kommt es innerhalb der ersten 5 Jahre zu einem Tumorrezidiv. Mit dem synchronen oder metachronen Auftreten von Fernmetastasen (Leber, Lunge, Knochen, Gehirn) muss bei kolorektalen Karzinomen in bis zu 30 % gerechnet werden. Bei der Mehrzahl dieser Fälle (80 %) handelt es sich dabei primär um Lebermetastasen.

Voraussetzung für die Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen ist der Ausschluss eines Lokalrezidivs und einer extrahepatischen oder extrapulmonalen Tumorausaat.

Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen

Bei ca. 15–25 % der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen sind diese synchron mit dem Primärtumor manifest. Bei ca.

10–25% der Patienten mit Lebermetastasen ist eine diskontinuierliche extrahepatische Ausbreitung aufgrund einer Lymphknotenmetastasierung in das Ligamentum hepatoduodenale und/oder eine Peritonealkarzinose nachweisbar.

Verschiedene klinische Charakteristika sind in hohem Maße prädiktiv für das onkologische Ergebnis. Eine synchrone Metastasierung und ein kurzes krankheitsfreies Intervall bei metachronen Lebermetastasen korrelieren ebenso wie die Anzahl (> 4) und Größe der Metastase (> 5 cm) mit einer schlechten Prognose. Ein fortgeschrittenes Stadium des Primärtumors und eine nodale Filialisierung sind gleichfalls mit einer Reduktion der Überlebensrate assoziiert.

Derzeit bietet die operative Entfernung von Lebermetastasen die größte Chance einer Prognoseverbesserung. Unter potenziell kurativer Zielsetzung ist die Leberresektion kolorektaler Metastasen bei 15–20 % der Patienten durchführbar. In großen klinischen Studien und Metaanalysen konnte für dieses Patientenkollektiv ein rezidivfreies 5-Jahres-Intervall zwischen 25 und 35 % nachgewiesen werden.

Alleinige Rezidive von Lebermetastasen treten bei einem Drittel der operierten Patienten auf. Sind diese wiederum operabel und liegt keine extrahepatische Tumorprogression vor, ist nach den Ergebnissen von Multicenterstudien (5-Jahres-Überlebensraten von 16–32 %) eine erneute Resektion bei angemessenem Risiko sinnvoll.

Eine weitere allfällige Verbesserung der Prognose ist am ehesten durch eine Erweiterung des Indikations- und Therapiespektrums möglich, wobei hier der Konversion irresektabler Metastasen in eine chirurgische Resektabilität entscheidende Bedeutung zukommt. Dies wird einerseits durch neoadjuvante Therapiekonzepte, 2-zeitige Resektionen oder durch eine Kombination zwischen resezierenden und lokal ablativen Verfahren angestrebt.

Hohe Rezidivraten nach potenziell kurativer Resektion von Lebermetastasen haben zu adjuvanten Chemotherapiestudien geführt, deren Vorteil hinsichtlich eines Überlebensbenefits bisher nicht zweifelsfrei belegt werden konnte. Hingegen mehren sich die Daten neoadjuvanter systemischer Chemotherapiestudien (FU, Folinsäure bzw. Oxaliplatin), dass nach entsprechender Patientenselektion bei primär nichtoperablen Metastasen eine Resektabilität von bis zu 15 % erzielt werden kann bzw. die Patienten in ein prognostisch günstigeres Kollektiv konvertiert werden können.

Mit der Einführung neuerer Zytostatika (Oxaliplatin, Irinotecan), der Angiogenesehemmer (z. B. Bevacizumab) sowie der EGF-Rezeptorblocker (z. B. Cetuximab) hat sich ein neues Tor in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen – insbesondere durch Einführung neoadjuvanter Therapiekonzepte – geöffnet.

■ Prognose

Postoperative Letalität

Nach eingeschränkten chirurgischen Verfahren ist nur ganz selten mit postoperativen Todesfällen zu rechnen. Nach radikaler Resektion beträgt die postoperative Letalität für Elektiv-

eingriffe beim Kolonkarzinom < 3 %, beim Rektumkarzinom < 5 % und bei Notfalleingriffen bis 20 %.

Lokoregionäres Rezidiv

Mit einem lokoregionären Rezidiv ist nach radikaler Resektion eines Kolonkarzinoms in < 5 % zu rechnen, beim Rektumkarzinom unter Einbeziehung neoadjuvanter Therapiemodalitäten mit einer Lokalrezidivhäufigkeit < 15 %.

Langzeitprognose

Den wesentlichen prognostischen Faktor für das kolorektale Karzinom stellt das Tumorstadium dar. Weitere relevante prognostische Faktoren sind Tumordifferenzierung, lymphogene und venöse Invasion und die Qualität des chirurgischen Eingriffs. Nach kurativer Resektion betragen die 5-Jahres-Überlebensraten beim Kolonkarzinom 80 % und beim Rektumkarzinom 70 %. Je nach Tumorstadium sind für R-0-Resektionen 5-Jahres-Überlebensraten von 90, 80 und 60 % (Kolon) bzw. 90, 70 und 40 % (Rektum) zu erwarten.

■ Nachsorge

Ziel der Nachsorge

Nach kurativer Operation eines kolorektalen Karzinoms besteht für 5 Jahre ein erhöhtes Risiko für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv (3–24 %), eine Fernmetastasierung (25 %) oder das Auftreten eines metachronen Zweitumors (1,5–10 %). Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose von Rezidiv, Fernmetastasen oder Zweitumoren und die Einleitung adäquater Therapiemaßnahmen. Durch Zweiteingriffe in kurativer Absicht soll eine Heilung oder zumindest Lebensverlängerung erzielt werden. Darüber hinaus hat die onkologische Nachsorge auch eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten durch Behandlung nicht rezidivbedingter Folgen der Tumorkrankheit oder der operativen Therapie zu beinhalten. Weiters stellt die Nachsorge ein wichtiges Instrumentarium der Qualitätskontrolle der operativen und adjuvanten Therapie dar.

Diagnostische Nachsorgemethoden für das kolorektale Karzinom

- Anamnese, klinische Untersuchung: grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge.
- Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA): Wird alle 6 Monate für 2 Jahre empfohlen. Ein erhöhter CEA-Wert erfordert eine weitere diagnostische Abklärung, berechtigt aber nicht zum Beginn einer Chemotherapie bei Verdacht auf ein metastasiertes Stadium.
- Sonographie: Als einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Erkennung von Lebermetastasen gut geeignet.
- Endosonographie: Zur Erkennung von Lokalrezidiven beim Rektumkarzinom insbesondere in Kombination mit der endosonographisch gesteuerten Biopsie gut geeignet.
- Computertomographie: Ist zur Erkennung von Lebermetastasen, von Lokalrezidiven im kleinen Becken und zur Diagnose von Lungenmetastasen technisch geeignet (Evidenzstärke 4).
- Thoraxröntgen: Einsatz in der Diagnose von Lungenmetastasen.
- Kolonoskopie: zur Diagnose von Lokalrezidiven oder Zweitumoren.

Tabelle 6: Nachsorgeuntersuchungen bei UICC-II- oder -III-Tumoren (entsprechend den deutschen Leitlinien)

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, karzinoembryonales Antigen		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X ¹							X ²		
Abdomensonographie ³		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ⁴		X		X		X		X			
Spiralcomputertomographie ⁵		X									
Thoraxröntgen (kein Konsens)											

¹ Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist.

² Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren.

³ Eine Metaanalyse ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission, das einfachste und kostengünstigste Verfahren anzuwenden.

⁴ Nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie.

⁵ Nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.

- Sigmoidoskopie: zur Diagnose von Lokalrezidiven oder Zweitumoren im eingesehenen Bereich.
- Starre Rektoskopie: zur Diagnose von Lokalrezidiven und Anastomosenveränderungen beim Rektumkarzinom.
- Kolonkontrasteinlauf, virtuelle Kolonographie und PET haben in der routinemäßigen Nachsorge keinen Stellenwert.

Nachsorgenotwendigkeit in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium I haben nach kurativer R-0-Resektion eine gute Prognose. Die Rezidivrate für UICC Ia (pT1-Tumoren) liegt bei 4 %, für das UICC-Stadium Ib (pT2-Tumoren) bei 13 %. Das Gesamtüberleben in dieser Gruppe ist mit 86 % sehr gut und erlaubt eine weitmaschigere Nachsorge. Eine engmaschigere Nachsorge kann aber auch in dieser Tumorgruppe bei Annahme eines höheren Rezidivrisikos indiziert sein, wenn z. B. eine intraoperative Tumoreröffnung erfolgt ist oder eine Invasion perikolischer Venen, angiolymphatische Invasion oder G3- oder G4-Tumoren vorliegt.

Nach R-0-Resektion von kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums II und III sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen indiziert (Tab. 6).

Wir bedanken uns bei den Verfassern aller bisherigen Beiträge der früheren Versionen des ACO-ASSO-Manuals (letzte finden Sie auf unserer Homepage <http://www.aco-asso.at/manual/archiv.html>).

Literatur:

1. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224–9.
2. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopic-

ally assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050–9.

3. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS, Lai PB, Lau WY. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1187–92.

4. Poon JT, Law WL. Laparoscopic resection for rectal cancer: a review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3038–47.
5. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Furtos MD, Parilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 982–9.
6. Zheng MH, Lu AG, Feng B, Hu YY, Li JW, Wang ML, Dong F, Cai JL, Jiang Y. A study evaluating the safety of laparoscopic radical operation for colorectal cancer. *J Min Acc Surg* 2005; 1: 29–33.
7. Cheung HY, Ng KH, Leung AI, Chung CC, Yau KK, Li MK. Laparoscopic Sphincter-Preserving Total Mesorectal Excision: Ten-Year Report. *Colorectal Dis* [Epub ahead of print].
8. NIH Consensus Conference 1990. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444–50.
9. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–46.
10. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980–7.
11. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564–72.
12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger W, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
13. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008–15.
14. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497–504.
15. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, Marks JW. High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preserving surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 569–74.
16. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 883–8.
17. Widder J, Herbst F, Dobrowsky W, Schmid R, Pokrajac B, Jech B, Chiari C, Stift A, Maier A, Karner-Hanusch J, Teleky B, Wrba F, Jakesz R, Poetter R. Preoperative short-term radiation therapy (25 Gy, 2.5 Gy twice daily) for primary resectable rectal cancer (phase II). *Br J Cancer* 2005; 92: 1209–14.
18. Widder J, Sedelmayer F, Stanek C. Quality assurance in preoperative radiotherapy of rectal cancer: evaluation of a pre-trial dummy run. *Radiother Oncol* 2000; 45: 342–7.
19. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, Tanaka Y, Ishitsuka H. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2948–53.
20. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, Ishitsuka H. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274–81.
21. Dunst J, Reese T, Sutter T, Zühlke H, Hinke A, Kölling-Schlebusch K, Frings S. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3983–91.
22. Corvò R, Pastrone I, Scolaro T, Marcenaro M, Berretta L, Chiara S. Radiotherapy and oral capecitabine in preoperative treatment of patients with rectal cancer: rationale, preliminary results and perspectives. *Tumori* 2003; 89: 361–7.
23. Freyer G, Bossard N, Romestaing P, Mornex F, Chapel O, Trillet-Lenoir V, Gérard JP. Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, L-folinic acid and concomitant radiotherapy in rectal cancer: the Lyon R 97-03 phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2433–9.
24. Carraro S, Roca EL, Cartelli C, Rafailovici L, Castillo Odena S, Wasserman E, Gualdrini U, Huertas E, Barugel M, Ballarino G, Rodriguez MC, Masciangioli G. Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATGI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 397–402.
25. Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Hohenberger W, Schmolz HJ, Sauer R. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098–104.
26. Mehta VK, Cho C, Ford JM, Jambalos C, Poen J, Koong A, Lin A, Bastidas JA, Young H, Dunphy EP, Fisher G. Phase II trial of preoperative 3 D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 132–7.
27. Voelter V, Stupp R, Matter M, Gillet M, Bouzourene H, Leyvraz S, Coucke P. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) and concomitant CPT-11 in locally advanced rectal carcinoma: a phase 1 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1288–94.
28. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.

Weiterführende Literatur:

- ABCSG; ACO/ASSO; OGC; OGHO; OGP; OGRO; ORG. Empfehlungen zu Diagnostik und multimodaler Primärtherapie des Rektumkarzinoms 2004. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117/4: 154–71.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2243–51.
- Banerjee AK, Jehle EC, Shorthouse AJ, Buess G. Local excision of rectal tumours. *Br J Surg* 1995; 82: 1165–73.
- Barton JB, Langdale LA, Cummins JS. The utility of routine preoperative computed

- tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 499–503.
- Botterill ID, Blunt DM, Quirke P, Sebag-Monteifiore D, Sagar PM, Finan PJ, Chalmers AG. Evaluation of the role of pre-operative magnetic resonance imaging in the management of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2001; 3: 295–303.
- Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90: 355–64.
- Buchmann P. Standard technique of oncologic colorectal surgery. *Swiss Surg* 2003; 9: 140–4.
- Buess G, Hutterer F, Theiss J, Bobel M, Isselharad W, Pichelmaier H. Das System für die transanale, endoskopische Rektumoperation. *Chirurg* 1984; 55: 677–80.
- Burchert A, Schmassmann A. Evaluation der verschiedenen Screening- und Surveillance-Strategien beim kolorektalen Karzinom. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 12: 999–1011.
- Buunen M, Bonjer HJ, Hop WCJ, Haglund E, Kurlberg G, Rosenberg J, Lacy AM, Cuesta MA, D'Hoore A, Fürst A, Lange JF, Jess P, Bulut O, Poornorooy P, Juul Jensen K, Mark Christensen M, Lundhus E, Ovesen H, Birch D, Ilesalniks I, Jäger C, Kreis M, van riet Y, van der Harst E, Gerhards MF, Bemelman WA, Hansson BME, Neijenhuis PA, Prins HA, Balague C, Targarona E, Luján Mompeán JA, Franco Osorio JD, Garcia Molina FJ, Skulman S, Läckberg Z, Kressner U, Matthiessen P, Kim SH, Alfredo Poza A. COLOR II. *Danish Medical Bulletin* 2009; 56: 89–91.
- Chen HJ, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1093–9.
- Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the colon. In: *de Vita VT (ed). Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997; 1144–97.
- Coleman MP, Esteve J, Damiacki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1993; 121: 1–806.
- Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1588–96.
- Cruz-Correa M, Girardiello FM. Diagnosis and management of hereditary colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 537–49.
- de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, Langendijk JA, Schouten LJ, Volovics A, Arends JW. Prognostic significance of radical margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 781–5.
- Denoya P, Wang H, Sands D, Noguera J, Weiss E, Wexner SD. Short-term outcomes of laparoscopic total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Surg Endosc* 2010; 24: 933–8.
- Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 35–41.
- Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis and Peutz-

- Jeghers syndrome. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): 21–7.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759–67.
- Fielding LP, Goldberg SM. Surgery of the colon, rectum and anus. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford-London-Boston, 1993.
- Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 106: 899–906.
- Gall FP, Hermanek P. Cancer of the rectum – local excision. *Surg Clin North* 1988; 68: 1353–65.
- Gall FP, Hermanek P. Präventive Operationsindikationen bei Präkanzerosen im Gastrointestinaltrakt. *Chirurg* 1987; 58: 228–33.
- Garcia-Aguilar Mellgren A, Sirivongs P, Buie D, Madoff RD, Rothenberger DA. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000; 231: 345–51.
- Gastinger I, Marusch F. Evidence based surgery in colon carcinoma. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 283–8.
- Goligher J. Studies of lymphatic dissemination of colorectal carcinoma. In: *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. 5th ed. Bailliere Tindall, London, 1984; 774.
- Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718–26.
- Haber DA, Fearon ER. The promise of cancer genetics. *Lancet* 1998; 351 (Suppl 2): 1–8.
- Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2000. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/bb2-cover.pdf> [gesehen 15.4.2010].
- Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123: 24–32.
- Hauser H, Klimpfner M, Steindorfer P. Kolorektale Präkanzerosen. Epidemiologische Aspekte. *Chirurgische Gastroenterologie* 1992; 8: 10–4.
- Hauser H, Kornprat P, Werkgartner G, Thahammer M, Mischinger HJ. Das kolorektale Karzinom – Teil II. Diagnose und chirurgische Therapie. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2005; 3: 36–40.
- Hauser H, Stöger H. Kolonkarzinom. In: *Hammer HF (Hrsg). Lexikon der Gastroenterologie*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2005; 316–23.
- Hauser H, Stöger H. Rektumkarzinom. In: *Hammer HF (Hrsg). Lexikon der Gastroenterologie*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2005; 336–40.
- Hauser H. Das kolorektale Karzinom – Teil I: Epidemiologie, Präkanzerosen. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2: 6–11.
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613–6.
- Heald RJ. The "Holy Plane" of rectal surgery. *J Roy Soc Med* 1988; 81: 503–8.

- Hermanek P, Gall FP. Early (microinvasive) colorectal carcinoma. Pathology, diagnosis, surgical treatment. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1: 79–84.
- Hermanek P. Dysplasia in the gastrointestinal tract: Definition and significance. *Surg Endosc* 1987; 1: 5–10.
- Hermanek P. Kolorektales Karzinom. Gibt es gesicherte Präkanzerosen? *Erg Gastroenterol Verh* 1987; 23: 42–4.
- Herrera L, Kakati S, Gibas L, Peitzak E, Sandberg A. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5 q. *Am J Med Genet* 1986; 25: 473–6.
- Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 584–8.
- Jass JR. Do all colorectal carcinomas arise in preexisting adenomas. *World J Surg* 1989; 13: 45–51.
- Jatzko G, Herbst F, Hauser H, Klimpfänger M, Lechner P, Pfeifer J, Zalaudek G, Karner-Hanusch J, Berger A, Stanek Ch, Tuchmann A. Kolorektales Karzinom. In: Smola MG (Hrsg). ACO – Manual der Chirurgischen Krebstherapie. Presse-Verlag ÖAK 1999; 50–66.
- Killingback M. Local excision of carcinoma of the rectum: Indications. *World J Surg* 1992; 16: 437–47.
- Klmpfänger M, Hauser H, Hermanek P. Pathologie kolorektaler Präkanzerosen. *Chirurgische Gastroenterologie* 1992; 8: 16–9.
- Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S. In: Kremer K, Lierse W (Hrsg). *Chirurgische Operationslehre. Darm. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1992; 238–89.*
- Kudo S, Tamure S, Nakajima T, Hirota S, Asano M, Ito O, Kusaka H. Depressed type of colorectal cancer. *Endoscopy* 1995; 27: 54–7.
- Kuhry E, Bonjer HJ, Haglind E, Hop WC, Veldkamp R, Cuesta MA, Jeekel J, Pahlman L, Morino M, Lacy A, Delgado S; COLOR Study Group. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005 May; 19: 687–92.
- Kwok SP, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 9–20.
- Langer C, Liersch T, Markus P, Suss M, Ghadimi M, Fuzesi L, Becker H. Transanal endoscopic microsurgery (TEM) for minimally invasive resection of rectal adenomas and „Low-risk“ carcinomas (uT1, G1–2). *Z Gastroenterol* 2002; 40: 67–72.
- Link KH, Hauser H, Mann M, Schlag PM. Kolonkarzinom. In: Gnant M, Schlag PM (Hrsg). *Chirurgische Onkologie*. Springer-Verlag, Wien-New York, 2008; 315–29.
- Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Molecular genetics and clinical pathology features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome): Historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation. *Oncology* 1998; 55: 103–8.
- Mathur P, Smith JJ, Ramsey C, Owen M, Thorpe A, Karim S, Burke C, Ramesh S, Dawson PM. Comparison of CT and MRI in the pre-operative staging of rectal adenocarcinoma and prediction of circumferential resection margin involvement by MRI. *Colorectal Dis* 2003; 5: 396–401.
- Milsom JW, Böhm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 46–54.
- Mischinger HJ, Berger A, Klmpfänger M, Steindorfer P. Der Stellenwert der Chirurgie bei Dickdarmpolypen und Polyposis-Syndromen. *Chirurgische Gastroenterologie* 1992; 8: 35–40.
- Morson BC, Jass JR, Sobin LH. Praecancerous lesions of the gastrointestinal tract. *Bailliere Tindall, London, 1985.*
- Morson BC. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc Roy Soc Med* 1974; 67: 451–7.
- Muto T, Sugihara K, Ooya M, Morioka Y. Lokalexzision von Rektumtumoren – Indikation und Ergebnisse. *Coloproctology* 1991; 3: 121–4.
- Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 200–6.
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D; National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583–96.
- Neri E, Giusti P, Battolla L. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002; 223: 615–9.
- Nicholls RJ, Mason AY, Morson BC, Dixon AK, Fry IK. The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg* 1982; 69: 404–9.
- O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 246–50.
- Oberhuber G, Rüschoff J. Diagnostische Kriterien des hereditären, nicht Polyposis-assoziierten kolorektalen Karzinoms. *J Gastroenterol Hepatol Erkrankungen* 2004; 2: 6–10.
- Oertli D, Harder F. Kolonkarzinom. In: Siewert JR (Hrsg). *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001; 630–58.
- Oertli D, Harder F. Kolonkarzinom. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg). *Praxis der Viszeralchirurgie*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2001; 629–58.
- Offit K. Genetic prognostic markers for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 124–5.
- Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992; 120: 45–173.
- Parks AG. A technique for excising villous papillomatous change in lower rectum. *Proc R Soc Med* 1968; 61: 441–2.
- Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53: 1354–62.
- Porschen R, Bermann A, Löffler T, Haack G, Rettig K, Anger Y, Strohmeyer G; Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adJCCA-01. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1787–94.
- Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 916–32.
- Schiedeck TH, Schwandner O, Baca I, Baehrelhner E, Konradt J, Köckerling F, Kuthe A, Buerk C, Herold A, Bruch HP. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1–8.
- Schmiegel W, Selbmann HK. S3-Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004. S3-Guidelines Colorectal Cancer 2004. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1129–77.
- Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82: 1031–3.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Wiley-Blackwell, Chichester, 2009.
- Soreide O, Norstein J, Fielding LP. International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. In: Soreide O, Norstein J (eds). *Rectal Cancer Surgery. Optimisation – Standardization – Documentation*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997; 405–45.
- Statistik Austria: Statistisches Jahrbuch 2009, Gesundheit.
- Stift A, Teleky B, Raab HR, Kührer I. Rektumkarzinom. In: Gnant M, Schlag PM (Hrsg). *Chirurgische Onkologie*. Springer-Verlag, Wien-New York, 2008; 331–41.
- Thaler W, Watzka S, Martin F. Preoperative staging of rectal cancer by endoluminal ultrasound vs. magnetic resonance imaging. Preliminary results of a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1189–93.
- Urban M, Rosen HR, Hölbling N, Feil W, Hochwarther G, Hruby W, Schiessel R. MR imaging for the preoperative planning of sphincter-saving surgery for tumours of the lower third of the rectum: use of intravenous and endorectal contrast materials. *Radiology* 2000; 214: 503–8.
- Weiss H, Kafka-Ritsch R, Zitt M, Klaus A, Heute D, Moncayo R, Kovac P, Bale R, Öfner D. The Innsbruck sentinel lymph node study in colorectal cancer – a pilot study. *Eur Surg* 2005; 37: 159–63.
- Weiss W. Darmkrebsvorsorge. In: Österreichische Krebshilfe (Hrsg). *Männer und Krebs. Österreichische Krebshilfe, Wien, 2004; 26–9.*
- Whiteway J, Nicholls RJ, Morson BC. The role of surgical local excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 694–7.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferruci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544–60.
- Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1293–406.
- Zitt M, Mühlmann G, Weiss H, Kafka-Ritsch R, Oberwalder M, Kirchmayr W, Margreiter R, Öfner D, Klaus A. Assessment of risk-independent follow-up to detect asymptomatic recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 369–75.

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser

Geboren 1959. Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz, 1986 Promotion. 1986–1988 Gast- und Assistenzarzt am Pathologischen Institut der Universität Graz und internistisches Gegenfach an der Medizinischen Universitätsklinik Graz. 1988 Assistenzarzt an der Univ.-Klinik für Chirurgie Graz. 1993 Facharzt für Chirurgie und Oberarzt. Univ.-Dozent für Chirurgie 1996. Zusatzfacharztberechtigung für das Fach Gefäßchirurgie 1997. Ao. Universitätsprofessor 1997. Zusatzfacharztberechtigung für Viszeralchirurgie 2007.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)