



Kolonkarzinom Rektumkarzinom Analkarzinom

Autoren:

E. C. Jehle (Sprecher)

C. Bokemeyer

E. Brand

W. Budach

M. Buntrock

C. Burkart

H. Eisold

A. Greschniok

K.-E. Grund

E. Günther

J. T. Hartmann

K. Keller-Matschke

B. Klump

O. Nehls

A. Ohmenhäuser

J. Schäfer

P. Steinebrunner

S. Vetter

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung
von

Aventis Pharma
Deutschland GmbH,
Bad Soden a.T.

Ethicon Products und
Ethicon Endo-Surgery,
Norderstedt

medac GmbH, Wedel

Sanofi-Synthelabo,
Berlin

Wyeth Pharma
GmbH, Münster

2., überarbeitete Auflage

August 2003

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter
<http://www.itz-tuebingen.de/itzgrup.html>

Bereits erschienen:

- Mammakarzinom (3. Aufl., September 2003)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (4. Aufl., August 2003)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (11. Aufl., August 2003)
- Lymphome (1. Aufl., März 2002)
- Magenkarzinom (2. Aufl., September 2001)
- Harnblasenkarzinom (1. Aufl., September 2000)
- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

In Vorbereitung:

- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Solide Hauttumoren (2. Aufl.)
- Schilddrüsenkarzinom
- Hämatologische Neoplasien
- Prostatakarzinom
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pharynx- und Larynxtumoren
- Malignes Melanom (2. Aufl.)
- Hodentumoren (2. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)

Impressum

Herausgeber:
 Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
 Universitätsklinikum Tübingen
 Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
 Telefon: (07071) 29-85235/ -85236
 Telefax: (07071) 29-5225
 E-mail: itz@med.uni-tuebingen.de
www.itz-tuebingen.de

Redaktion:
 Prof. Dr. med. Ekkehard C. Jehle (Sprecher der Arbeitsgruppe)
 Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund (Sekretär des ITZ)
 Dr. med. Karin Keller-Matschke (Koordinierende Ärztin)
 Karin Müller, Dr. Angela Speth, Friederike de Pay (Geschäftsstelle ITZ)

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden w-z-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

2., überarbeitete Auflage August 2003



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefasste, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet. Es werden dabei vorhandene nationale und internationale Leitlinien zu Grunde gelegt und auf dem Hintergrund der regionalen Spezifika adaptiert.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen soll auf dieser Grundlage der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokolle gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29 - 8 52 35, Telefax: 0 70 71/29 - 52 25 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.itz-tuebingen.de/itzarzt.html.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort des Sprechers

Seit den letzten Empfehlungen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zum Thema „Kolorektale Tumoren“ sind fast sieben Jahre verstrichen. In dieser Zeit haben sich bedeutende Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung dieser Tumoren ergeben, die die Prognose der Patienten entscheidend verbessert haben. Dies betrifft beispielsweise die exaktere – auch genetische – Definition der Risikogruppen für die kolorektalen Karzinome, welche zur Prävention der Malignomentstehung beitragen wird. Die therapeutischen Fortschritte betreffen vor allem das Rektumkarzinom: Durch die Etablierung multimodaler Konzepte mit einer standardisierten Chirurgie mit kompletter Entfernung des Mesorektums (TME) und mit Anwendung neoadjuvanter und adjuvanter Radiochemotherapie hat sich die Prognose dieser Tumorerkrankung dramatisch verbessert.

Neu aufgenommen in diesen Band wurde das Analkarzinom, welches eine völlig andere Tumorentität darstellt. Dazu gab es bisher keine Empfehlungen des ITZ. Die Einbeziehung in diesen Band bot sich aus anatomischen Gründen jedoch an.

Die Autoren haben sich bemüht, Ihnen eine „State-of-the-Art“-Bestandsaufnahme zu bieten und diese bis unmittelbar vor Erscheinen dieses Bandes zu aktualisieren. Gleichzeitig haben wir Wert darauf gelegt, die bestehenden Leitlinien der Fachgesellschaften und der Deutschen Krebsgesellschaft zu berücksichtigen. In einigen Punkten sind wir bei unseren Empfehlungen ganz bewusst von diesen Leitlinien abgewichen: wenn wir diese für veraltet hielten oder ganz aktuelle Daten (siehe neoadjuvante Radio-/Chemotherapie beim Rektumkarzinom) eine Neubewertung nahelegten.

Ich hoffe, dass wir Ihnen mit diesem Heft für Ihre tägliche Arbeit in Diagnostik und Therapie Empfehlungen an die Hand geben, die es Ihnen ermöglichen, Ihren Patienten eine optimale Behandlung zukommen zu lassen.

Dank schulde ich allen Mitautoren der Arbeitsgruppe für ihr Engagement, Frau Dr. G. Koch und Frau K. Müller danke ich für die redaktionelle Betreuung.

Tübingen, August 2003

Prof. Dr. E.C. Jehle
Sprecher der Arbeitsgruppe
„Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom“



Inhaltsverzeichnis

I. Kolon- und Rektumkarzinom	1
A. Einführung	1
1. Epidemiologie	1
2. Ätiologie	1
3. Prognose	1
B. Pathologie	2
1. Lokalisation	2
2. Wachstumstypen	2
3. WHO-Klassifikation	3
4. Tumorigradung	3
5. Tumorausbreitung	3
6. TNM-Klassifikation (2002)	4
7. Intra- und postoperative histopathologische Diagnostik	6
C. Risikogruppen und deren medizinische Überwachung	7
1. Einführung	7
2. Adenome	7
3. Familiäre Belastung (keine Erblichkeit)	8
4. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	9
5. Hereditäre kolorektale Karzinome	9
5.1 Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)	10
5.2 Hereditäres Nicht-Polyposis-Kolonkarzinom (HNPCC)	10
5.3 Attenuierte FAP	12
5.4 Hamartomatöse Polyposis	12
D. Screening	13
1. Fäkale okkulte Bluttestung (FOBT)	13
2. Flexible Sigmoidoskopie	14
3. Koloskopie	14
E. Diagnostik	14
1. Kolonkarzinom	14
1.1 Prätherapeutische Diagnostik	14
2. Rektumkarzinom	15
2.1 Prätherapeutische Diagnostik	15
2.2 Rezidivdiagnostik des Rektumkarzinoms	16



F. Therapie	17
1. Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms	17
1.1 Vorbemerkungen	17
1.2 Standardresektionen	17
1.3 Besondere Situationen	19
1.4 Kolonkarzinom in der Palliativsituation	20
1.5 Notfalloperationen	20
2. Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms	20
2.1 Ziele in der Chirurgie des Rektumkarzinoms	20
2.2 Radikale Verfahren	21
2.2.1 Radikalitätsprinzipien	21
2.2.2 Operationstechnische Gesichtspunkte	22
2.2.3 Totale Exzision des Mesorektums	23
2.2.4 Rektumexstirpation	23
2.2.5 Multiviszerale Resektion	23
2.2.6 Rekonstruktion	24
2.2.7 Laparoskopisches Vorgehen	25
2.3 Lokale chirurgische Tumorthherapie	25
2.3.1 Lokale chirurgische Verfahren	26
2.3.2 Lokale ablativ Verfahren	26
2.4 Palliative chirurgische Verfahren	26
2.5 Proktokolektomie	26
2.6 Chirurgische Therapie von Metastasen	26
2.6.1 Leberfiliae	27
2.6.2 Lungenfiliae	28
2.7 Operative Therapie des lokoregionären Rezidivs	28
3. Adjuvante Chemotherapie kolorektaler Karzinome	30
3.1 Systemische adjuvante Chemotherapie	30
3.2 Adjuvante Chemotherapie nach Metastasen-Chirurgie	32
3.3 Portalvenöse adjuvante Therapie	32
3.4 Adjuvante Immuntherapie	32
3.5 Ausblick	33
4. Palliative Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen	33
4.1 Indikation	33
4.2 Erstlinien-Therapie	33
4.2.1 5-Fluorouracil/Folinsäure als Bolusregime	34
4.2.2 5-Fluorouracil/Folinsäure als Infusionsregime	34
4.2.3 Capecitabine und UFT p.o.	34
4.2.4 Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure	35
4.2.5 Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Folinsäure	35



4.3	Neoadjuvante Chemotherapie bei primär inoperablen Lebermetastasen	36
4.4	Regionale Chemotherapie (HAI)	37
4.5	Molekular-basierte Therapieansätze	37
4.6	Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus	37
4.7	Therapieschemata	38
5.	Strahlentherapie des Rektumkarzinoms	39
5.1	Primär resektable Tumoren	39
5.2	Primär nicht resektable Tumoren	42
5.3	Strahlenbehandlung von Lokalrezidiven	43
6.	Endoskopische Maßnahmen bei kolorektalen Tumoren	44
6.1	Kurative Polypektomie und Tumorentfernung	44
6.2	Notfalleingriffe (Ileus, Blutung)	45
6.3	Palliative endoskopische Intervention/Lokaltherapie des Rektumkarzinoms	45
G.	Nachsorge	46
H.	Literatur	47
II.	Analkarzinom	57
A.	Einführung	57
B.	Pathologie	58
1.	Topographische Definition	58
2.	Wachstumstypen	58
3.	WHO-Klassifikation	58
4.	Tumorgrading	59
5.	Tumorausbreitung	59
6.	TNM-Klassifikation (2002)	59
7.	Materialbehandlung, pathologische Diagnostik und Begutachtung	61
C.	Diagnostik	61
1.	Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom	61
2.	Prätherapeutische Diagnostik bei gesichertem Analkarzinom	61
D.	Therapie	62
1.	Radiochemotherapie	62
2.	Chirurgische Therapie	63



E.	Nachsorge	64
F.	Literatur	65
III.	Rehabilitation und Hilfsangebote	67
1.	Medizinische Rehabilitation	67
2.	Psychosoziale Rehabilitation	67
3.	Berufliche Rehabilitation	68
4.	Zugang zu Rehabilitationsmaßnahmen und sonstigen Sozialleistungen	68
5.	Praktische Hinweise und weitere Informationen für Patienten	68
6.	Literatur	71
IV.	Studien	72
V.	ICD 10 Codes	74
VI.	Mitglieder der Arbeitsgruppe	76



I. Kolon- und Rektumkarzinom

A. Einführung

1. Epidemiologie

Karzinome des Kolons und des Rektums sind in Deutschland bei den Frauen die zweithäufigste Tumorerkrankung nach dem Mammakarzinom, bei den Männern nach dem Prostata- und dem Bronchialkarzinom die dritthäufigste. Bei Männern wie Frauen ist Darmkrebs die zweithäufigste Todesursache durch Krebs. Die Neuerkrankungsrate liegt in Deutschland für Männer bei über 27.000 pro Jahr, für Frauen bei nahezu 30.000 pro Jahr. Legt man diese Zahlen zugrunde, hat Deutschland verglichen mit anderen EU-Ländern bei Männern wie Frauen die höchste Inzidenz. Seit Mitte der 80er Jahre steigt die Neuerkrankungsrate nicht mehr weiter an. Männer erkranken im Mittel mit etwa 67 Jahren, Frauen mit etwa 72 Jahren. Die Mortalität in Deutschland beträgt etwa 30–35/100.000 bei den Männern und 20–25/100.000 bei den Frauen (1). Das Lebenszeitrisiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt bei etwa 4–6%, an einem solchen Tumor zu sterben bei etwa 2,5–3%.

2. Ätiologie

Es gibt verschiedene Faktoren, die nachweislich das Erkrankungsrisiko erhöhen, zum Beispiel FAP, HNPCC oder Colitis ulcerosa (siehe Kapitel I. C). Dass eine bestimmte Ernährung oder Lebensweise mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht, wie postuliert wurde, ließ sich bisher nicht belegen.

3. Prognose

Die Prognose kolorektaler Karzinome hängt in erster Linie ab vom Stadium bei der Diagnosestellung und von der Erfahrung des onkologischen Chirurgen. Wichtig für die Prognose sind besonders: T-, N- und M-Stadium und das Grading. Welche genaue Bedeutung molekulare Marker des Tumorgewebes und Serums haben, wird derzeit noch diskutiert.

Nach dem SEER Cancer Statistics Review des amerikanischen National Cancer Institute ergaben sich für den Zeitraum von 1992 bis 1997 folgende 5-Jahres-Überlebensraten:



Tab. 1: 5-Jahres-Überleben (%) nach kolorektalem Karzinom

UICC-Stadium	Kolonkarzinom		Rektumkarzinom	
	m	w	m	w
lokal (St. I/II)	92,4	90,2	86,0	87,6
lokal fortg. (St. III)	67,5	66,7	57,2	57,6
metast. (St. IV)	8,2	8,9	7,8	7,6
gesamt	61,9	60,5	60,2	61,5

Nach den Therapieempfehlungen der Onkologischen Arbeitsgemeinschaft Saar-Pfalz-Mosel e.V. (3) ergeben sich folgende 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von Lokalisation und Stadium:

Tab. 2: 5-/10-Jahres-Überleben (%)

Tumorlokalisation	bei UICC- Stadium			
	I	II	III	IV
C. ascendens	87/87	85/80	43/39	10/10
C. transversum	75/75	80/80	39/35	2/2
C. descendens	81/77	64/52	39/28	3/2
Rektum	88/83	79/64	29/18	4/4

B. Pathologie

Über 90% der kolorektalen Tumoren sind benigne epitheliale Tumoren oder Adenome. Bei den malignen Dickdarmtumoren dominieren maligne epitheliale Tumoren oder Karzinome, hierunter mit 95% das Adenokarzinom. Die meisten Dick- und Mastdarmkarzinome entstehen aus **Adenomen** (Adenom-Karzinom-Sequenz).

1. Lokalisation

Zu den **Kolonkarzinomen** zählen die in Zökum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens und sigmoideum gelegenen Tumoren (nicht aber die Tumoren im rekto-sigmoidalen Übergang).

Zu den **Rektumkarzinomen** werden Tumoren des Rektums und des rekto-sigmoidalen Übergangs gerechnet. Zu den Rektumkarzinomen zählen auch Sigma-Karzinome, deren Unterrand in das Rektum hineinreicht.

2. Wachstumstypen

Es werden unterschieden:

- das **schüsselförmig ulzerierte** Karzinom. Das ist der häufigste Typ; er befindet sich bevorzugt in Colon transversum und descendens,



- das **polypoid** wachsende Karzinom. Es kommt häufig im Zökum und Colon ascendens vor,
- das **diffus-infiltrierend** wachsende Karzinom. Als primärer Dickdarmtumor ist es sehr selten,
- das **superfizielle** Karzinom. Auf dem Boden eines so genannten flachen Adenoms („flat adenoma“) entstanden, weist es ein ausgedehntes intramurales Tumorstadium auf.

3. WHO-Klassifikation

Das Adenokarzinom ist der häufigste Typ. Seltenerer Formen sind: muzinöses Adenokarzinom, Siegelringzellkarzinom, adenosquamöses Karzinom, medulläres Karzinom, undifferenziertes Karzinom.

Sehr seltene Varianten sind: Spindelzell- oder sarkomatoides Karzinom, Karzinosarkom (mit heterologen mesenchymalen Komponenten), pleomorphes/Riesenzellkarzinom und Choriokarzinom; endokrine Tumoren (gut differenzierte endokrine Tumoren, kleinzelliges neuroendokrines Karzinom, großzelliges neuroendokrines Karzinom) und nicht-epitheliale Tumoren (maligne Lymphome, Sarkome).

4. Tumorgrading

Adenokarzinome werden nach ihrer glandulären Differenzierung eingeteilt (G1: > 95 %, G2: > 50 % ≤ 95 %, G3: > 5 % ≤ 50 %, G4: ≤ 5 % drüsige Differenzierung). Alternativ kann zwischen niedrig malignen (G1/2) und hoch malignen (G3/4) Adenokarzinomen unterschieden werden. Das Grading wird von der am geringsten differenzierten Tumorkomponente bestimmt. Vereinbarungsgemäß werden muzinöses Adenokarzinom und Siegelringzellkarzinom als G3-Karzinome klassifiziert.

5. Tumorausbreitung

Das kolorektale Karzinom kann sich direkt in das perirektale oder parakolische Fettgewebe oder benachbarte Strukturen ausbreiten. Es kann aber auch in Lymphbahnen oder venöse Blutgefäße einbrechen und auf diesen Wegen – lymphogen oder hämatogen – metastasieren. Problematisch im Hinblick auf eine kurative Resektion ist in erster Linie die laterale (radiale/mesokolische oder mesorektale) Resektionsfläche, selten der aborale Resektionsrand und nur in Ausnahmefällen der orale Resektionsrand.

Lymphabflusswege

Eine lymphogene Metastasierung kann in der Regel erst dann erfolgen, wenn die Tumorzellen über die Muscularis mucosae hinaus die Submucosa infiltrieren. Die lymphogene Metastasierung erfolgt gewöhnlich von einer Lymphknotenstation zur nächsthöheren, zu einer atypischen Metastasierungsroute kann es bei fortgeschrittenen Karzinomen als Folge einer Lymphbahnblockade kommen. Der Lymphabfluss folgt den jeweils zugehörigen Arterien.



Lymphknotenstationen

Die regionären Lymphknoten für kolorektale Tumoren sind je nach Tumorlokalisation unterschiedlich. Der Befall regionärer Lymphknoten wird in der TNM-Klassifikation als N1 oder N2, Metastasen in juxta-regionären Lymphknoten werden als Fernmetastasen gewertet.

Regionäre LK:	A.ileo-colica	A.colica dextra	A.colica media	A.colica sinistra	A.mesen-terica inf.	Aa.sig-moideae	A.rectalis sup.	A.iliaca interna	A.rectalis media, inf.; mesorektale, laterale, sakrale, Gerota-LK
Appendix	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Coecum	+	+	-	-	-	-	-	-	-
C.ascend.	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Flex.hep.	-	+	+	-	-	-	-	-	-
C.transv.	-	+	+	+	+	-	-	-	-
Flex.lien.	-	-	+	+	+	-	-	-	-
C.desc.	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Sigma	-	-	-	+	+	+	+	-	-
Rektum	-	-	-	-	+	-	+	+	+

Fernmetastasen

Die hämatogene Metastasierung der kolorektalen Karzinome erfolgt über die Pfortader. Bei 75% der Patienten mit Metastasen ist die Leber befallen, bei 15% die Lunge, bei 5% Knochen und Gehirn; selten sind Milz-, Nieren-, Nebennieren-, Pankreas-, Mamma- und Hautmetastasen.

6. TNM-Klassifikation (2002)

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

T Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ¹

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

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 Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist („intraepitheliale/intramuköse glanduläre High-Grade-Neoplasie“).



T4 Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen^{2,3} und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

² Die direkte Ausbreitung bei T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, zum Beispiel die Infiltration des Sigma durch ein Zökumkarzinom.

³ Ein Tumor, der makroskopisch an anderen Organen oder Strukturen adhärent ist, wird als T4 klassifiziert. Ist bei der histologischen Untersuchung in den Adhäsionen kein Tumorgeewebe nachweisbar, soll der Tumor als pT3 klassifiziert werden.

N Regionäre Lymphknoten⁴

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen⁵

N1 Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten

N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

⁴ Ein Tumorknötchen im perirektalen oder perikolischen Fettgewebe ohne histologischen Anhalt für Reste eines Lymphknotens wird in der pN-Kategorie als regionäre Lymphknotenmetastase klassifiziert, wenn die Form und glatte Kontur eines Lymphknotens vorliegen. Wenn das Tumorknötchen eine irreguläre Kontur aufweist, soll es in der pT-Kategorie klassifiziert und auch als V1 (mikroskopische Veneninvasion) oder, falls es makroskopisch erkennbar ist, als V2 verschlüsselt werden, weil es dann sehr wahrscheinlich ist, dass es eine Veneninvasion darstellt.

⁵ pN0 Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 und mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.

M Fernmetastasen

MX Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen vorhanden

M1 Fernmetastasen vorhanden

G Histopathologisches Grading

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 Gut differenziert

G2 Mäßig differenziert

G3 Schlecht differenziert

G4 Undifferenziert

R Residualtumor

RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

R0 Kein Residualtumor

R1 Mikroskopischer Residualtumor

R2 Makroskopischer Residualtumor



L Lymphgefäßinvasion

- LX Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
 L0 Keine Lymphgefäßinvasion
 L1 Lymphgefäßinvasion

V Venöse Gefäßinvasion

- VX Venöse Gefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
 V0 Keine venöse Gefäßinvasion
 V1 Mikroskopische venöse Gefäßinvasion
 V2 Makroskopische venöse Gefäßinvasion

Tab. 1: Stadiengruppierung⁶ kolorektaler Karzinome (UICC)

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1	N0	M0
		T2	N0	M0
Stadium II	A	T3	N0	M0
	B	T4	N0	M0
Stadium III	A	T1, T2	N1	M0
	B	T3, T4	N1	M0
	C	Jedes T	N2	M0
Stadium IV		Jedes T	Jedes N	M1

⁶ Die Dukes-Klassifikation sollte wegen schlechter Vergleichbarkeit nicht mehr verwendet werden.

7. Intra- und postoperative histopathologische Diagnostik

Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung kann erfolgen zur Frage einer R0-Resektion; zur Dignitätsbestimmung von Adenomen ist sie jedoch nicht sinnvoll. Nach radikaler Tumorresektion sollte im histopathologischen Befundbericht die WHO(2000)-Tumorklassifikation, die pTNM-Klassifikation (mit der Zahl der untersuchten und befallenen Lymphknoten) inklusive Grading und die R-Klassifikation vorgenommen werden. Aussagen zu Sicherheitsabständen, insbesondere zum lateralen/mesorektalen Resektionsrand sollten aus Gründen des Qualitätsmanagements erfolgen. Fakultativ kann eine L- und V-Klassifikation hinzugefügt werden. Ist nach der Anamnese oder der genetischen Beratung die Diagnose eines hereditären Nicht-Polyposis-Kolonkarzinoms (HNPCC) wahrscheinlich, wird eine Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität empfohlen. Unabhängig von der Familienanamnese sollte der Verdacht auf HNPCC gestellt werden bei folgenden histopathologischen Kriterien: muzinöses Adenokarzinom des proximalen Kolons, medulläres Karzinom mit ausgeprägter peritumoröser Lymphozyteninfiltration, Karzinom mit ausgeprägten peritumorösen Lymphozytenaggregaten.



C. Risikogruppen und deren medizinische Überwachung

1. Einführung

Neben hereditären Syndromen sind einige individuelle Erkrankungen mit einer erhöhten Disposition für ein kolorektales Karzinom verbunden. Weil die Risikofaktoren genau definiert sind, bietet sich die Möglichkeit einer effektiven medizinischen Überwachung. Die Risikoerkrankungen für ein kolorektales Karzinom sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1: Risikoerkrankungen für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms

Individuell erhöhtes Risiko für **sporadisches** kolorektales Karzinom

- Adenome
- Verwandtschaft mit Patienten, die an einem Adenom oder kolorektalen Karzinom erkrankt sind
- Früheres kolorektales Karzinom (siehe Kapitel I. G. Nachsorge)

Risiko eines **hereditären** kolorektalen Karzinoms

- Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)
- Hereditäres Non-Polyposis-Kolonkarzinom (HNPCC)
- Hamartomatöse Polyposis (Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis, Cowden-Syndrom)

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn

Andere Risikosituationen

- Ureterosigmoidostomie
- Bestrahlung eines gynäkologischen Tumors im kleinen Becken
- Schistosoma-japonicum-Infektion

2. Adenome

Die überwiegende Zahl der kolorektalen Karzinome geht aus Adenomen hervor, die im Kolon zumeist als polypenartige Neubildungen nachweisbar sind. Das Entartungsrisiko eines Polypen nimmt mit der Zeit zu und beträgt für einen 10 Millimeter großen Polypen – ohne Intervention – nach 20 Jahren über 20 Prozent. Hierbei gelten die Größe des Polypen und der (histomorphologische) Nachweis villöser Anteile als unabhängige Risikofaktoren. Weiter ist bei einem multiplen Auftreten von Polypen mit einer gesteigerten Risikorate von Karzinomen zu rechnen. Die Risikofaktoren für die karzinomatöse Entartung von Adenomen sind in Tab. 2 aufgeführt.



Tab. 2: Risikofaktoren für die karzinomatöse Entartung von Adenomen

- Größe
- villöse Anteile
- Multiplizität (> 3 Adenome)

Es hat sich herausgestellt, dass durch die konsequente Entfernung der Adenome Karzinominzidenz und Mortalität gesenkt werden können. Ein Adenom-Patient bleibt aber im Vergleich zur Normalbevölkerung einem erhöhten Risiko der metachronen Entstehung neuerlicher Adenome unterworfen. Pro Jahr wird eine Rezidivrate von 6–30% angenommen. Hieraus ergibt sich die Erfordernis zu einer besonderen medizinischen Überwachung der identifizierten Adenome (Tab. 3).

Tab. 3: Überwachung/Nachsorge/Therapie bei Adenom- und Karzinompatienten nach Polypektomie

Eine erste Kontroll-Endoskopie 3 Jahre nach Polypektomie ist ratsam, wenn

- zwar ein Adenom vorlag (unabhängig vom Dysplasiegrad), aber histologisch kein Karzinom nachweisbar war,
- das Adenom sicher im Gesunden entfernt wurde,
- das Kolon befriedigend zu beurteilen war und komplett untersucht wurde.

Nach 5 Jahren ist eine Wiederholung empfehlenswert.

Eine erste Kontroll-Endoskopie spätestens 3 Monate nach Polypektomie ist ratsam, wenn

- das Adenom nicht sicher im Gesunden entfernt wurde,
- das Kolon nicht befriedigend zu beurteilen war,
- das Kolon nicht komplett untersucht wurde.

Eine chirurgische Nachresektion nach einer Polypektomie ist erforderlich, wenn

- das Karzinom die Submukosa überschreitet,
- das Karzinom auf die Submukosa beschränkt, jedoch wenig differenziert ist (G3, G4) und/oder in Lymphgefäße einbricht (L1).

(In allen anderen Fällen Kontrollkoloskopien nach 6, 24, 60 Monaten)

3. Familiäre Belastung (keine Erblichkeit)

Verwandte ersten Grades eines Patienten mit kolorektalem Karzinom besitzen ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Auch Verwandte ersten Grades eines Patienten mit Adenomen besitzen ein erhöhtes Risiko eines kolorektalen Karzinoms. Es wird daher eine erste komplette Koloskopie in einem Lebensalter empfohlen, das zehn Jahre vor dem Erkrankungsalter des Index-Patienten liegt. Bei einem unauffälligen Befund sollte die Untersuchung spätestens alle zehn Jahre wiederholt werden. Ist der Index-Patient bei seiner Erkrankung jünger als 60 Jahre gewesen, sollte die medizinische Überwachung der Verwandten bereits ab dem 40. Lebensjahr beginnen.



4. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Patienten mit Colitis ulcerosa (C.u.) haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome. Das individuelle Ausmaß dieses Risikos hängt vor allem von der Ausdehnung und der Dauer der Erkrankung ab. Einer Metaanalyse zufolge beträgt die Inzidenz kolorektaler Karzinome 2% nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren, 9% nach 20 Jahren und 19% nach 30 Jahren. Die Vergesellschaftung der C.u. mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) stellt einen zusätzlichen unabhängigen Risikofaktor dar. Im Vergleich zum sporadischen kolorektalen Karzinom, das aus meist polypoid konfigurierten Adenomen entsteht (Adenom-Karzinom-Sequenz), ist die Karzinomvorsorge bei C.u.-Patienten mit besonderen Problemen konfrontiert: In dem großflächigen Organ entsteht das Karzinom meist, **ohne** dass vorher eine makroskopisch sichtbare Läsion auftritt. Daher ist die Vorsorge auf den Nachweis **histomorphologisch** definierter Zellveränderungen angewiesen, die auf eine neoplastische Transformation hindeuten. Bei diesen dysplastischen Veränderungen werden bislang fragliche, niedriggradige und hochgradige Dysplasien unterschieden. In aller Regel gehen einem Karzinom Dysplasien (in neuer Nomenklatur „intraepitheliale Neoplasien“) voran. Werden höhergradige Dysplasien nachgewiesen, liegt zu einem signifikanten Prozentsatz synchron ein bereits invasives, endoskopisch nicht erkanntes Karzinom an anderer Stelle des Darms vor. Seltener sind Dysplasien mit makroskopisch erkennbaren Epitheldefekten oder Tumormformationen vergesellschaftet (DALM: dysplasia associated lesion or mass). Es hat sich gezeigt, dass die strukturierte koloskopische Überwachung von Patienten mit einer C. u. zu einer Krebserkennung in früheren, prognostisch günstigeren Stadien führt. Es ist daher zu empfehlen, dass sich Patienten mit einer (sub-)totalen Colitis nach einer Erkrankungsdauer von 8 Jahren und Patienten mit einer linksseitigen Colitis nach einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren jährlich einer Koloskopie mit der Entnahme von Stufenbiopsien (alle 10 cm) unterziehen. Es wird geraten, hierbei mindestens 40 Biopsien zu entnehmen, und zwar aus allen auffälligen, jedoch auch aus unauffälligen Darmabschnitten. Wurde eine „fragliche Dysplasie“ diagnostiziert, sollten binnen sechs Monaten und nach einer intensivierten anti-inflammatorischen Therapie eine neuerliche endoskopische Inspektion und Probenentnahme erfolgen. Abweichend von früheren Empfehlungen wird heute bei einer eindeutigen, von einem zweiten Referenzpathologen bestätigten Dysplasie unabhängig von deren Schweregrad die Proktokolektomie angeraten.

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass auch der Morbus Crohn mit einer erhöhten Inzidenz für kolorektale Karzinome verbunden sein könnte. Es bedarf jedoch noch einer genaueren Einordnung dieses Karzinomrisikos, bevor standardisierte Empfehlungen zu einer strukturierten medizinischen Überwachung von Patienten mit Ileocolitis oder Colitis Crohn gegeben werden können.

5. Hereditäre kolorektale Karzinome

Der Anteil der hereditären kolorektalen Karzinome an den kolorektalen Karzinomen insgesamt beträgt etwa 5%. In den vergangenen Jahren wurden die molekular-



genetischen Techniken verbessert und Genotyp-/Phänotypbeziehungen aufgezeigt. Um diesen Fortschritt zu nutzen, sollten Patienten mit hereditären kolorektalen Karzinomen interdisziplinär in spezialisierten Zentren betreut werden, zumal bei ihnen gleichzeitig das Risiko für extraintestinale Neoplasien erhöht ist.

5.1 Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)

Die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine autosomal-dominant vererbte Präkanzerose mit beinahe kompletter Penetranz. Das mittlere Erkrankungsalter ist das 36. Lebensjahr. Über 80% der an FAP erkrankten Patienten haben auch extrakolische Krankheitsmanifestationen. Es handelt sich hierbei zum einen um (harmlose) Anomalien wie Osteome, Atherome oder Pigmentanomalien. Zum anderen werden jedoch Adenome des Duodenums, Fibromatosen und maligne ZNS-Tumoren beobachtet.

Verwandte von FAP-Patienten stellen wegen des autosomal-dominanten Erbgangs Risikopersonen dar. Es wird empfohlen, bei diesen Personen im Alter von 10 Jahren, und zwar nach humangenetischer Beratung, durch eine Genuntersuchung zu klären, ob ein Defekt im APC-Gen (**A**denomatöse **P**olyposis **C**oli-Gen) vorliegt. Tatsächlich lässt sich der Gendefekt bei mehr als 90% der Patienten nachweisen. Auch mit einer Augenhintergrundspiegelung können Genträger identifiziert werden: Bei etwa 70% der FAP-Patienten finden sich benigne kongeniale Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels (CHRPE).

Kann die Anlage ausgeschlossen werden, sind weitere Vorsorgemaßnahmen nicht erforderlich. Wird das Vorliegen des Gens bestätigt oder kann es – technisch – nicht ausgeschlossen werden, werden ab dem 10. Lebensjahr jährlich Rektosigmoidoskopien empfohlen. Beim Nachweis von Adenomen muss sich eine komplette Koloskopie anschließen.

Wird eine FAP diagnostiziert, erfolgt meist die Empfehlung zu einer totalen Kolektomie mit ileoanaler Pouchanlage. Es wird ein Operationszeitpunkt nach der Pubertät, aber vor dem 20. Lebensjahr angestrebt.

Ab dem 30. Lebensjahr sollte alle drei Jahre eine endoskopische Inspektion des oberen Gastrointestinaltraktes erfolgen, um abzuklären, ob Adenome vorliegen. Hierbei ist es insbesondere erforderlich, die Papillenregion einzusehen. Beim Nachweis von Adenomen soll das Überwachungsintervall auf jährliche Endoskopien verkürzt werden.

5.2 Hereditäres Nicht-Polyposis-Kolonkarzinom (HNPCC)

Das HNPCC stellt ebenfalls ein autosomal-dominant vererbtes kolorektales Karzinom dar. Charakteristisch sind ein relativ junges Erkrankungsalter (im Durchschnitt das 45. Lebensjahr) und eine Häufung rechtsseitiger Kolontumoren. Personen mit dieser Anlage haben auch ein erhöhtes Risiko, an extrakolischen Karzinomen zu erkranken. Die Kombination mit Hauttumoren wird als **Muir-Torre-Syndrom** bezeichnet und die Verbindung mit Hirntumoren als **Turcot-Syndrom**. Die Penetranz ist nicht komplett wie bei der FAP, das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu bekommen, beträgt für Menschen mit der Anlage eines HNPCC dennoch 70–80%.



Ursache der Erkrankung ist ein erblicher Defekt des DNA-Reparatursystems. Das führt einerseits zu einer Akkumulation somatischer Mutationen und andererseits zu Veränderungen in nicht-kodierenden repetitiven Genom-Sequenzen. Diese Veränderungen stellen diagnostische Marker-Läsionen dar und werden als „Mikrosatelliteninstabilität“ bezeichnet. Ein Risiko für ein HNPCC tragen Personen, die die Amsterdam-Kriterien (Tab. 4) erfüllen, oder Patienten, bei denen eine Mikrosatelliteninstabilität des Tumors nachgewiesen wurde und gleichzeitig eines der Bethesda-Kriterien 2–7 (Tab. 5) gegeben ist. Verwandte dieser Patienten werden ebenfalls als Risikopersonen für ein HNPCC eingestuft. Ohne Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität ist ein HNPCC unwahrscheinlich, selbst wenn die Bethesda-Kriterien erfüllt sind. Risikopersonen sollten sich im Alter von achtzehn Jahren einer humangenetischen Beratung und anschließend einer molekulargenetischen Untersuchung zur Identifikation des Gens unterziehen. Voraussetzung für diese Untersuchung ist, dass der entsprechende Gendefekt bei einer Person in der Familie festgestellt wurde. Wurde bei Risikopersonen ausgeschlossen, dass sie das Gen besitzen, ist eine gesonderte Vorsorge nicht mehr notwendig. Allen verbleibenden Risikopersonen für ein HNPCC wird ab dem 25. Lebensjahr eine jährliche komplette Koloskopie empfohlen. Betroffenen Frauen ist zusätzlich zu raten, ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine gynäkologische Untersuchung einschließlich transvaginalen Ultraschall machen zu lassen.

Bei einer familiären Häufung von Magenkarzinomen sollte bei Risikopatienten ab dem 30. Lebensjahr eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie vorgenommen werden. Wegen des ebenfalls erhöhten Risikos, Urothelkarzinome, hepatobiliäre oder Pankreaskarzinome zu bekommen, sollten zum jährlichen Screening auch eine Abdomensonographie und eine Urinzytologie gehören.

Nach heutiger Auffassung kann bei gesichertem Defekt im DNA-Mismatch-Repair-System, aber (noch) nicht manifestem Karzinom eine Empfehlung zu einer **prophylaktischen** Kolektomie nicht gegeben werden. Grund: Die Penetranz ist nicht vollständig, sondern beträgt nur 70–80%, und zudem besteht die Möglichkeit endoskopischer Vorsorgeuntersuchungen. Das optimale Ausmaß der Darmresektion bei einem an Kolonkarzinom erkrankten HNPCC-Patienten ist ebenso unklar. Wegen der erhöhten Rate metachroner Zweitkarzinome wird von einigen Autoren eine subtotale Kolektomie mit ileorektaler Anastomose empfohlen.

Tab. 4: Amsterdam-Kriterien

Die Verdachtsdiagnose HNPCC kann gestellt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Mindestens drei Familienmitglieder mit kolorektalem Karzinom
- Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
- Ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen Erkrankten
- Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)



Tab. 5: Bethesda-Kriterien

Da nicht alle Patienten die sehr strengen Amsterdam-Kriterien erfüllen, wurde ein erweiterter Kriterien-Katalog für die Verdachtsdiagnose HNPCC aufgestellt:

- Patienten mit Krebserkrankungen in Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen
- Patienten mit zwei HNPCC-assoziierten Karzinomen einschließlich synchroner und metachroner kolorektaler Karzinome oder assoziierter extrakolonischer Karzinome (Endometrium-, Ovarial-, Magen-, Dünndarm-, Gallenwegs-, Leberkarzinom, Karzinome im Bereich des Nierenbeckens oder Ureters)
- Patienten mit einem Verwandten ersten Grades, der an kolorektalem oder assoziiertem extrakolonischem Karzinom und/oder einem kolorektalen Adenom erkrankt ist; eine der Krebserkrankungen wurde im Alter unter 45 Jahren diagnostiziert, das Adenom unter 40 Jahren
- Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom, diagnostiziert im Alter unter 45 Jahren
- Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom, in dem histopathologisch ein undifferenzierter (solid/cribriformer) Zelltyp nachgewiesen wurde, diagnostiziert im Alter unter 45 Jahren
- Patienten mit kolorektalem Karzinom vom Siegelring-Typ, diagnostiziert im Alter unter 45 Jahren
- Patienten mit Adenomen, diagnostiziert im Alter unter 45 Jahren

5.3 Attenuierte FAP

Bei der attenuierten FAP handelt es sich um eine sehr seltene erbliche Erkrankung. In Abweichung zur oben beschriebenen klassischen FAP finden sich typischerweise deutlich weniger als 100 Adenome im Kolorektum, relativ gehäuft dagegen kommen sie im proximalen Kolon vor. Auch die attenuierte FAP ist mit einem sehr hohen Risiko eines kolorektalen Karzinoms verbunden. Weil die attenuierte FAP sehr selten vorkommt, liegen evidenzbasierte Empfehlungen zur medizinischen Überwachung von Verwandten nicht vor. Im Zweifel sollten die für FAP-Patienten geltenden Empfehlungen angewandt werden.

5.4 Hamartomatöse Polyposis

Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis und das Cowden-Syndrom zählen zur hamartomatösen Polyposis. Es handelt sich hierbei um sehr seltene Syndrome, die mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome, aber auch für extrakolonische Malignome einhergehen. Weil die Syndrome so selten sind, liegen eindeutige Daten zur Überwachungsstrategie von Verwandten erkrankter Personen nicht vor. Der Beginn des Überwachungsprogramms sollte in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter des Index-Patienten festgelegt werden. Da ein Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes möglich ist, sollte ergänzend zur Koloskopie eine Ösophagogastroduodenoskopie sowie eine Röntgen-Sellink-Untersuchung erwogen werden.



D. Screening

Das derzeitige Lebenszeitrisko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt 4–6%. Deutlich steigen ab dem 50. Lebensjahr sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität der Erkrankung, mit jeweils einer Verdoppelung etwa alle 10 Jahre. Da der Therapieerfolg und die Prognose entscheidend vom Erkrankungsstadium abhängen, trägt besonders die Früherkennung zur Senkung der Mortalität bei. Das Wissen um die Adenom-Karzinom-Sequenz liefert gute Voraussetzungen, um prä-invasive Neubildungen zu erfassen und der Entstehung von Karzinomen zuvorzukommen.

Als Screening-Verfahren sind anerkannt:

- Tests auf okkultes Blut im Stuhl,
- die Sigmoidoskopie und
- die komplette Koloskopie.

1. Fäkale okkulte Bluttestung (FOBT)

Zwei Drittel der kolorektalen Karzinome bluten mal mehr, mal weniger stark. Die FOBT weist solche Blutungen über die Peroxidase-Aktivität des Hämoglobins nach, die zu einem Farbumschlag Guajak-imprägnierten Filterpapiers führt. Um die wechselnden Blutungen zu erfassen, wird empfohlen, aus drei konsekutiven Stühlen je zwei Proben pro Stuhl auf zwei Testfelder aufzutragen. Einfache Handhabung und niedrige Kosten sind Vorteile der FOBT. Wesentlich für eine gute Sensitivität ist die Patienteninstruktion zur sachgemäßen Durchführung. Die Patienten sollten mit einem Merkblatt über Faktoren (Nahrungsmittel und Medikamente) aufgeklärt werden, die ein falsch positives (tierisches Hämoglobin, pflanzliche Peroxidasen) oder falsch negatives (Vitamin C) Testergebnis bewirken können. Von einer Rehydrierung der Teststreifen wird abgeraten, da hierdurch zwar die Sensitivität steigt, die Spezifität jedoch abnimmt. Die Spezifität des Tests liegt bei 93–97%, die Sensitivität im Nachweis von Karzinomen wird mit 65% angegeben. Nach einer Metaanalyse, bei der die Daten von über 400.000 Personen ausgewertet wurden, ließ sich durch ein Screening mit FOBT die Mortalität des kolorektalen Karzinoms um 23% verringern.

Vor diesem Hintergrund wird ab dem 50. Lebensjahr, ohne obere Altersgrenze, jährlich eine FOBT bei allen asymptomatischen Personen empfohlen. Bei positivem Ergebnis des Stuhltests auf okkultes Blut muss bei einem Drittel der Patienten mit einer signifikanten kolorektalen Neoplasie – Adenom oder Karzinom – gerechnet werden. Daher ist selbst bei jenen Personen eine komplette Koloskopie vorzunehmen, deren Testresultat nur einmal positiv war. Zur besseren Beurteilung anorektaler Erkrankungen sollte diese Untersuchung mit einer Proktoskopie kombiniert werden. Die Wiederholung einer positiven FOBT ist nicht sinnvoll.



2. Flexible Sigmoidoskopie

Auch die Sigmoidoskopie stellt ein effizientes Screening-Verfahren dar. Etwa 60% aller kolorektalen Karzinome liegen im Untersuchungsbereich der Sigmoidoskopie, zusätzlich bietet sie die Möglichkeit der Polypektomie. Mehrere Studien ergaben, dass sich durch die Einbeziehung der Sigmoidoskopie in das Screening asymptomatischer Personen die Mortalität des rektosigmoidalen kolorektalen Karzinoms um 60–80% senken lässt. Die flexible Sigmoidoskopie wird deshalb für alle asymptomatischen Personen ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Beim Nachweis von Adenomen im distalen Kolorektum ist ergänzend eine komplette Koloskopie zwingend erforderlich, da etwa ein Drittel dieser Patienten auch Adenome im proximalen Kolon aufweist. Bei unauffälligem Befund ist es ratsam, jeweils nach 5 Jahren erneut eine Sigmoidoskopie vorzunehmen.

Unabhängig vom Befund der Sigmoidoskopie sollte zur Erkennung auch proximal gelegener Karzinome jährlich der fäkale Bluttest (FOBT) gemacht werden.

3. Koloskopie

Die Koloskopie stellt die sensitivste Untersuchungsmethode zum Nachweis kolorektaler Karzinome und adenomatöser Vorstufen dar. Nach einer prospektiven Studie vermag die komplette Koloskopie mit Polypektomie die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms um 76–90% zu vermindern. Sie stellt eine sinnvolle Alternative zu FOBT und flexibler Sigmoidoskopie dar. Die komplette Koloskopie wird bei asymptomatischen Personen ab dem 55. Lebensjahr empfohlen. Bei unauffälligem Befund ist eine Wiederholung jeweils nach 10 Jahren anzuraten.

Seit dem 1.10.2002 ist die Koloskopie für Männer und Frauen ab 55 in das gesetzliche Früherkennungsprogramm aufgenommen. Wird keine krankhafte Veränderung festgestellt, folgt frühestens 10 Jahre später eine zweite Untersuchung.

Zusammenfassung

Zum Screening ab dem 50. Lebensjahr gehören:

- jährliche Stuhltestung auf okkultes Blut **und**
- Sigmoidoskopie alle fünf Jahre,
- bei positivem Hämoccult oder Adenomen bei der Sigmoidoskopie: komplette Koloskopie,
- eine Index-Koloskopie ab dem 55. Lebensjahr, Wiederholung alle 10 Jahre.

E. Diagnostik

1. Kolonkarzinom

1.1 Prätherapeutische Diagnostik

Bevor die Therapie eines Kolonkarzinoms beginnt, sollte immer eine feingewebliche Diagnose vorliegen (siehe Kapitel I. B. Pathologie).

Bei Verdacht auf ein Kolonkarzinom sind gemäß den interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2002 prätherapeutisch zur Diagnosesicherung



und zur Festlegung des Tumorstadiums die folgenden Untersuchungen **notwendig**:

- Anamnese. Sie ist entscheidend für die Diagnose eines hereditären Nicht-Polypoid-Kolonkarzinoms (HNPCC) (siehe Kapitel I. C.)
- Klinische Untersuchung (einschließlich rektal-digitaler Untersuchung)
- Koloskopie mit Biopsie, in Ausnahmefällen Doppelkontrasteinlauf oder besser, falls verfügbar, CT-Kolonoskopie mit Rektoskopie
- Bei stenosierendem, nicht passierbarem Tumor ist die vollständige Koloskopie entweder intraoperativ oder innerhalb von 3 Monaten nach der Operation nachzuholen. Kleinere Tumoren sollten bei der Endoskopie unbedingt mit intramuraler Tuscheapplikation markiert werden, um dem Operateur die Tumorsuche intraoperativ zu erleichtern.
- Sonographie des Abdomens
- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Tumormarker CEA zur Verlaufsbeurteilung
- Bei Sigmakarzinom: Bestimmung des Urinsediments

Ergibt sich bei den genannten Untersuchungen der Verdacht auf ein organüberschreitendes Tumorwachstum, sollte vor einer Therapie ergänzend eine **Computertomographie des Abdomens** gemacht werden. Eine regelhafte prätherapeutische Computertomographie wird von der Deutschen Krebsgesellschaft bislang abgelehnt, da ein positiver Einfluss auf den Krankheitsverlauf noch nicht nachgewiesen ist.

Im Einzelfall sind ergänzende Untersuchungen nützlich:

- Spiral-Computertomographie des Abdomens bei unklarem sonographischem Befund
- Kernspintomographie als Alternative oder Ergänzung zur Spiral-Computertomographie
- Spiral-Computertomographie des Thorax bei Verdacht auf Lungenmetastasen
- Gynäkologische Untersuchung bei Verdacht auf Infiltration von Vagina, Uterus und/oder Adnexen

2. Rektumkarzinom

2.1 Prätherapeutische Diagnostik

Vor einer Therapie des Rektumkarzinoms ist grundsätzlich eine feingewebliche Diagnose erforderlich (siehe Kapitel I. B. Pathologie).

Bei Verdacht auf ein Rektumkarzinom sind gemäß den interdisziplinären Leitlinien 2002 der Deutschen Krebsgesellschaft prätherapeutisch zur Diagnosesicherung und zur Festlegung des Tumorstadiums folgende Untersuchungen **notwendig**:

- Anamnese/Familienanamnese (HNPCC, FAP siehe Kapitel I. C.)
- Klinische Untersuchung (einschließlich rektal-digitaler Untersuchung)
- Rektoskopie mit Biopsie



- Koloskopie des gesamten Kolons oder Doppelkontrasteinlauf oder besser, falls verfügbar, CT-Kolonoskopie (zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms). Bei hochgradig stenosierte Rektumkarzinom empfiehlt es sich, den restlichen Darm intraoperativ palpatorisch und postoperativ koloskopisch innerhalb von drei Monaten abzuklären.
- Sonographie des Abdomens
- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Tumormarker CEA
- Bestimmung des Urinsediments (zum Ausschluss einer Harnblaseninfiltration)

Wird als Ergebnis der genannten Untersuchungen eine lokale (endoskopische) Exzision des Tumors erwogen, ist ergänzend eine **endosonographische Untersuchung** zur Bestimmung insbesondere der Eindringtiefe obligat.

Abweichend von den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft raten wir bei jedem Patienten mit Rektumkarzinom zu einer **CT-Untersuchung**. Denn damit lässt sich vor dem Hintergrund der wachsenden Bedeutung multimodaler und neoadjuvanter Konzepte sicherer eine Therapie-Entscheidung treffen.

Im Einzelfall sind ergänzende Untersuchungen nützlich:

- Zystoskopie bei Verdacht auf Harnblaseninfiltration
- Gynäkologische Untersuchung bei Verdacht auf Infiltration von Vagina, Uterus und Adnexen
- Spinktermanometrie vor intersphinkterer oder koloanaler Anastomose

2.2 Rezidivdiagnostik des Rektumkarzinoms

Bei klinischem Verdacht auf ein lokales Rezidiv oder bei einem Anstieg der Tumormarker ist eine weiterführende bildgebende Diagnostik mit einem kontrastmittelverstärkten Spiral-CT des Beckens indiziert. Für eine Beurteilung und insbesondere für eine Differenzierung zwischen Granulations- oder Narbengewebe und Tumor ist eine Ausgangsuntersuchung 3–4 Monate nach der Operation notwendig (siehe Kapitel I. G. Nachsorge). Nur im direkten Vergleich kann eine Größenzunahme der Gewebsformationen im Anastomosenbereich oder im ehemaligen Tumorbett beurteilt werden, Dichte und Kontrastmittelaufnahme allein sind unspezifisch. Alternativ kann eine MRT vorgenommen werden, wobei auch hier ähnliche Schwierigkeiten bei der Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv bestehen. Außerdem reicht eine einzige Untersuchung meist nicht für ein komplettes Restaging aus. Zur Beurteilung der Invasion in die benachbarten Organe ist die MRT aber der CT überlegen. Bei unklarer oder verdächtiger Befundkonstellation ist prinzipiell eine perkutane biopsische Sicherung anzustreben. Wenn das sichere morphologische Korrelat für die Biopsie fehlt oder die Biopsie komplikationsträchtig erscheint, ist nach heutigem Kenntnisstand vorher eine FGD-PET sehr empfehlenswert. Dank der hohen Genauigkeit der Methode können Rezidive bestätigt und unnötige Biopsien vermieden werden. Hierbei ist jedoch die Zusammenschau (am besten mittels Bildfusion) von Schnittbildverfahren und PET essentiell. Ein weiterer Vorteil der PET ist die Möglichkeit, bei ungeklärtem CEA-Anstieg eine Metastasierung aufzudecken.



F. Therapie

1. Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

1.1 Vorbemerkungen

Die R0-Resektion bietet die einzige Heilungschance. Adjuvante Maßnahmen wie die Chemotherapie können bei fortgeschrittenen Tumorstadien die Prognose verbessern. Die Effizienz neoadjuvanter Maßnahmen wurde bisher beim Kolonkarzinom nicht nachgewiesen.

Da Kolonkarzinome vorwiegend zirkulär wachsen, ist ein minimaler tubulärer Abstand von 2 cm bei Karzinomen bis zum Stadium T3 ausreichend (3,10,12).

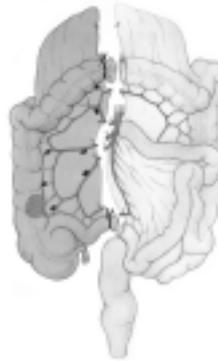
Die intraoperative Tumoreröffnung ist unbedingt zu vermeiden, da sich dadurch die Prognose vergleichbar mit einer R1-Resektion signifikant verschlechtert. Ist eine R0-Resektion technisch möglich, so sollte als erster Schritt die zentrale Ligatur der versorgenden Gefäße erfolgen (9). Abhängig davon, welche Gefäße durchblutet sind, wird die Länge des Resektats und das Ausmaß des zu entfernenden Mesenteriums festgelegt. Prinzipiell können heute sämtliche, in der offenen Chirurgie üblichen Standardresektionen, auch in laparoskopischer oder laparoskopisch-assistierter Technik vorgenommen werden. Die onko-chirurgischen Kriterien der offenen Chirurgie sind hier der Maßstab (9). Die laparoskopische Technik in kurativer Intention sollte derzeit ausgewiesenen Zentren vorbehalten bleiben (1). Diese Patienten sollten, wenn möglich, an klinischen Studien teilnehmen (8).

1.2 Standardresektionen

Karzinom im Zökum, Colon ascendens, Appendix vermiformis

Standardoperation ist die Hemikolektomie rechts mit Ileo-transversostomie unter Mitnahme des rechtsseitigen Omentum majus und radikulärem Absetzen der Arteria ileocolica und der Arteria colica dextra. Die Arteria colica media wird geschont, deren rechtsseitige Äste werden durchtrennt (Abb. 1a).

Die seltenen Karzinome oder Mischtumoren der Appendix (Adenokarzinoid) werden in gleicher Weise operiert.



*Abb. 1a:
Hemikolektomie
rechts*





*Abb. 1b:
Erweiterte
Hemikolektomie
rechts*

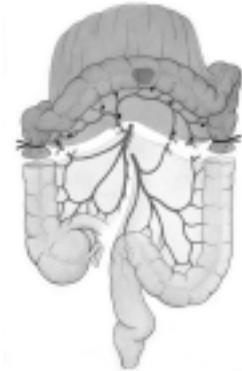
Karzinom in der Flexura coli dextra

Standardoperation ist die erweiterte Hemikolektomie rechts mit Anastomose zwischen Ileum und linker Flexur, mit zusätzlicher stammnaher Durchtrennung der Arteria colica media. Das große Netz wird mit dem Lig. gastroepiploicum unter abgangsnaher Durchtrennung der Vasa gastroepiploica dextra reseziert (Abb. 1b).

Karzinom im Colon transversum

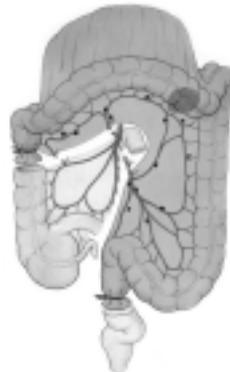
Je nach Tumorlokalisation ist eine erweiterte Hemikolektomie rechts oder links unumgänglich. Sitzt der Tumor in Querkolonmitte, wird eine Transversumresektion unter

Mitnahme der A. und V. colica media vorgenommen. Die Entfernung des Omentum majus geschieht wie bei den Flexur-Karzinomen (Abb. 1c).



*Abb. 1c:
Transversum-
resektion*

Karzinom in der Flexura coli sinistra

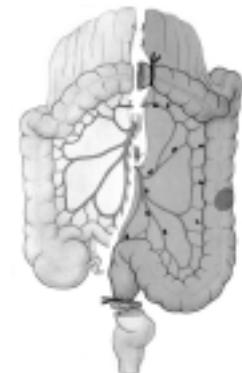


*Abb. 1d:
Erweiterte
Hemikolektomie links*

Standard ist die erweiterte Hemikolektomie links mit Omentektomie und zentraler Ligatur der A. colica media und der A. mesenterica inferior. Gleichwertig dazu ist die Durchtrennung der A. colica sinistra mit Schonung des Stammes der A. mesenterica inferior (9). Vorteil ist hier der mögliche Erhalt des Colon sigmoideum, da die Sigmoidalarterien und die A. rectalis superior in ihrer Funktion nicht beeinträchtigt werden. Die Wiedervereinigung der Darmenden geschieht durch Aszendorektostomie oder Aszendosigmoidostomie (Abb. 1d).

Karzinom im Colon descendens und im proximalen Colon sigmoideum

Standard ist die Hemikolektomie links mit radikulärer Durchtrennung der Arteria mesenterica inferior und Absetzen der Vena mesenterica inferior am Unterrand des Pankreas. Die Anastomosierung erfolgt je nach Durchblutungssituation und Vorhandensein einer Riolan'schen Anastomose als Deszendorektostomie oder Transverso-
rektostomie (Abb. 1e).



*Abb. 1e:
Hemikolektomie links*



Karzinom im mittleren und unteren Colon sigmoideum

Die Sigmaresektion erfolgt unter Mitnahme des proximalen Rektums. Die großen Gefäße werden in gleicher Weise wie bei der Linkshemikolektomie abgesetzt. Die Vereinigung des Darmes geschieht als Deszendorektostomie, falls keine Riolan'sche Anastomose vorhanden ist, als Transversorektostomie (Abb. 1f).

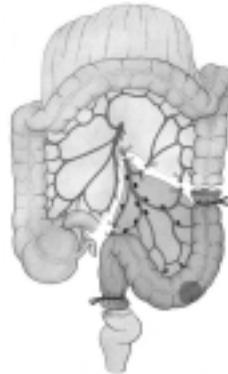


Abb. 1f:
Sigmaresektion

1.3 Besondere Situationen

Multiviszerale Resektion

Bei T4-Karzinomen ist die En-bloc-Resektion des Tumors mit den infiltrierten oder auch makroskopisch auf Infiltration verdächtigen Gewebs- oder Organstrukturen anzustreben. Diagnostische Biopsien aus dem Bereich der Tumorfiltration sollten vermieden werden, um einer Tumorzellverschleppung mit dem Risiko des lokoregionalen Rezidivs vorzubeugen (3, 4). In durchschnittlich 50% der mitresezierten Organe wird histologisch eine Tumorerkrankung gesichert (4).

Fernmetastasen

Die Entfernung von Fernmetastasen in gleicher Sitzung oder als Zweiteingriff ist nur sinnvoll, wenn eine R0-Resektion möglich ist und der Allgemeinzustand des Patienten einen solchen Eingriff zulässt.

Multizentrische Kolonkarzinome

Die Größe des Eingriffs richtet sich in erster Linie nach den Lymphabstromgebieten der Tumoren und kann sich zu einer Kolektomie mit Ileorektostomie ausdehnen. Bei zusätzlichem Tumorbefall des Rektums ist die Operation eventuell bis zur Proktokolektomie zu erweitern.

Synchrone Kolonadenome

Adenome, die nicht in der geplanten Resektionsebene liegen, sollten präoperativ endoskopisch entfernt werden. Ist eine koloskopische Abtragung nicht möglich, so muss das Resektionsausmaß erweitert werden. Eine Erweiterung der Lymphknotendissektion ist nicht erforderlich.

Karzinom bei FAP, HNPCC oder Colitis ulcerosa

Bei FAP und Karzinomen, die auf dem Boden einer Colitis ulcerosa entstanden sind, ist die Proktokolektomie mit ileoanaler Pouch-Anastomose indiziert (5). Bei HNPCC mit Karzinom und Mutationsnachweis oder bei einem Zweitkarzinom im Kolon mit Verdacht auf HNPCC kann eine Kolektomie mit Ileorektostomie erforderlich sein (3, 5). Das therapeutische Vorgehen sollte im Einzelfall interdisziplinär festgelegt werden.



Karzinom im koloskopisch entfernten Adenom

Auf eine onkochirurgische Nachresektion von endoskopisch abgetragenen adenom-assoziierten Karzinomen kann nur verzichtet werden, wenn es sich um ein auf die Submukosa beschränktes „Low-Risk-Karzinom“ handelt, das heißt pT1, G1–2, keine Lymph- oder Gefäßinvasion (2, 3, 6, 7). Voraussetzung ist die histologisch gesicherte Abtragung im Gesunden, was die koloskopische Entfernung großer Adenome in der so genannten Piecemeal-Technik fragwürdig erscheinen lässt. Denn hier ist eine gesicherte Zuordnung der Absetzungsebene zum Darm nicht immer möglich, und zudem beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Karzinombefalls bei Adenomen einer Größe über 2,5 cm bereits 34% (2).

1.4 Kolonkarzinom in der Palliativsituation

In der Palliativsituation mit Leberfilialisierung und/oder Peritonealkarzinose sollte der Primärtumor per Segmentresektion entfernt werden, um den typischen Komplikationen wie Blutung, Ileus oder Tumorverjauchung vorzubeugen. Ist die Lebermetastasierung weit fortgeschritten und bereitet der Primärtumor dem Patienten keine Beschwerden, kann auch eine alleinige palliative Chemotherapie erfolgen (siehe Kapitel I. F. 4. Palliative Chemotherapie).

Bei nicht resektablem Primärtumor kann der Darm proximal des Tumors als Anus praeter ausgeleitet werden.

1.5 Notfalloperation

Ileus, Blutung oder Perforation können beim Kolonkarzinom Anlass zur notfallmäßigen Laparotomie geben. Wenn möglich, sollte auch in der Notfallsituation, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, eine Resektion nach onkochirurgischen Kriterien mit primärer Anastomose, eventuell unter Einsatz der „on-table-lavage“ erfolgen.

Bei dekompenziertem Ileus mit entsprechend verschlechtertem Allgemeinzustand kann auch die notfallmäßige Entlastungskolostomie indiziert sein, wobei hier die später erforderlichen Resektionsebenen berücksichtigt werden müssen.

2. Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

2.1 Ziele in der Chirurgie des Rektumkarzinoms

Zu den Zielen bei der Chirurgie des Rektumkarzinoms gehören:

- Kuration, das heißt lokale Tumorkontrolle, Vermeidung eines lokoregionären Rezidivs und Verhinderung einer systemischen Ausbreitung
- Erhalt der analen Kontinenz, das heißt Erhaltung des Analsphinkters und der Sphinkterfunktion, Wiederherstellung der Darmkontinuität
- Bewahrung der Sexual- und Blasenfunktion, das heißt Schonung der autonomen Nervenstrukturen im Becken

Diese Ziele können durch eine adäquate Chirurgie zu einem hohen Prozentsatz bei denjenigen Tumoren erreicht werden, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine Fernmetastasen gebildet haben. Sind die Tumoren lokal fortgeschritten, sollte bei



einem kurativen Ansatz vor der Operation eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgen (siehe unten). Die Kuration hat natürlich immer Priorität vor dem Funktionserhalt.

2.2 Radikale Verfahren

Es gibt zwei radikale operative Verfahren: a) sphinktererhaltende anteriore Rektumresektion mit kolorektaler, kolo-analer oder kolo-pouch-analer Anastomose; b) abdomino-perineale Rektumexstirpation, auch Rektumamputation genannt. Beide radikalen Verfahren sind vom abdominalen Vorgehen absolut identisch: Sie beinhalten die En-Bloc-Resektion des Rektums samt komplettem Mesorektum (Total Mesorectal Excision, TME) und Lymphabflussgebiet.

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich das Verhältnis von anteriorer Rektumresektion und abdomino-perinealer Exstirpation deutlich geändert: Der Anteil der abdomino-perinealen Exstirpationen bei den Rektumkarzinomen aller Höhenlokalisationen beträgt heute in ausgewiesenen Zentren weniger als 10% (33).

Dieser Wandel wurde möglich durch a) das neugewonnene Verständnis für die Anatomie des Rektums, b) die Anwendung zirkulärer Klammernahtgeräte, die sichere tiefe Anastomosen ermöglichen, c) die Erkenntnis, dass eine Rektumexstirpation die Radikalität nicht erhöht (9, 13, 17) d) die Belege, dass auch ein geringer distaler Sicherheitsabstand an der Darmwand adäquat ist (28, 50).

2.2.1 Radikalitätsprinzipien

Die onkologische Radikalität in der Chirurgie des Rektumkarzinoms richtet sich nach drei Prinzipien:

1. Radikalität nach proximal

Der Lymphabfluss des Rektums erfolgt entlang der Arterien, also der Arteria rectalis superior und der Arteria mesenterica inferior. Die komplette Mitnahme des Lymphabflussgebietes erfordert deshalb die aortennahe Ligatur der Arteria mesenterica inferior und die Ligatur der Vena mesenterica inferior.

2. Radikalität nach lateral

a) Mesorektum: Die wichtigste Maßnahme der Radikalität nach lateral ist die komplette Mitnahme des Mesorektums. Bei Tumoren des mittleren und unteren Rek-



Abb. 1:
Totale Mesorektale Exzision (TME).
Schematische Darstellung der TME
und der pelvinen Nerven

tumdrmittels ist die Total Mesorectal Excision (TME) heute onkologischer Standard. Bei Tumoren des oberen Rektumdrmittels reicht die partielle mesorektale Exzision (PME) mit horizontaler Durchtrennung des Mesorektums 5 cm distal des Tumors (24, 28, 47).

b) Parailiakale Lymphknoten

Der Vorteil der von japanischen Arbeitsgruppen (41) propagierten Erweiterung der lateralen Radikalität durch die Dissektion auch der parailiakalen Lymphknoten ist nicht belegt. Deshalb kann diese Operation nicht empfohlen werden, zumal sie in einem erheblichen Ausmaß Störungen der Blasen- und Sexualfunktion bewirkt (30).

c) Tumorentfernung en bloc

Bei Tumoreröffnung durch den Chirurgen entsteht aus einer potentiellen R0-Resektion eine R1-Resektion. Dadurch steigt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs deutlich (22).

Bei Einwachsen des Rektumkarzinoms in benachbarte Strukturen (Blase, Uterus, Vagina, Ureter, Prostata) ist eine Tumorexzision en bloc im Sinne einer Multiviszeral-Resektion zu fordern. Eine Abpräparation des Tumors von diesen Strukturen macht onkologisch keinen Sinn. Bei Patienten, bei denen durch das präoperative Staging mit großer Wahrscheinlichkeit eine T4-Situation vorliegt, ist ein neoadjuvantes Konzept mit präoperativer Radiochemotherapie angezeigt (siehe I. F. 5.1.).

3. *Distaler Sicherheitsabstand*

Die viele Jahrzehnte postulierte 5-cm-Regel für den Abstand zur distalen Darmwand kann nicht aufrechterhalten werden, da nur wenige Rektumkarzinome sich submukös intramural ausbreiten (49). Ein Sicherheitsabstand von 1 bis 2 cm zur Darmwand ist ausreichend (33, 50). Dieser Sicherheitsabstand bezieht sich auf das Präparat in situ: Aufgespannte Präparate verleiten dazu, den Sicherheitsabstand zu überschätzen, fixierte Präparate verleiten dazu, ihn zu unterschätzen (35).

2.2.2 *Operationstechnische Gesichtspunkte*

Stomaposition: Obligat ist es, vor der Operation die optimale Stomadurchtrittsstelle auf der Bauchdecke anzuzeichnen. Dazu muss der Patient sitzen. Die richtige Stomaposition ist entscheidend, damit der Patient das Stoma gut versorgen kann und folglich eine gute Lebensqualität hat. Prinzipiell wird die Lokalisation sowohl linksseitig für ein endständiges Kolostoma als auch rechtsseitig für ein protektives Loop-Ileostoma markiert.

Zugang: Der typische Zugang ist die mediane Laparotomie, beginnend wenige Zentimeter unterhalb des Xiphoids und bis zur Symphyse ziehend.

Präparation: Begonnen wird die Operation mit der Mobilisation von Sigma, Colon descendens und ihres Mesenteriums von lateral ohne Eröffnung der Gerota'schen Fascie bis zur Aorta. Anschließend wird die A. mesenterica inferior von medial präpariert und unter Schonung des gut sichtbaren Plexus hypogastricus superior etwa 1–2 cm (26) distal ihres Abgangs aus der Aorta ligiert und durchtrennt. Bei der



V. mesenterica inferior geschieht das am Pankreasunterrand. Das ganze Lymphabflussgebiet des Rektums verbleibt an der A. rectalis superior und an der A. mesenterica inferior. Die Mobilisation der linken Kolonflexur ist nur dann nötig, wenn die Länge des linken Kolons für eine spannungsfreie Anastomose nicht ausreicht oder wenn keine Riolan'sche Anastomose existiert.

2.2.3 Totale Exzision des Mesorektums

Bei der Präparation am Rektum geht man wenige Millimeter hinter der A. rectalis superior unter Schonung der sich hier aufzweigenden Nn. hypogastrici ein. So gelangt man in den von Heald als „holy plane of rectal surgery“ bezeichneten Raum zwischen mesorektalem Fettkörper und präsakraler Faszie (25). Die stumpfe Mobilisation des Rektums ist unbedingt zu unterlassen, da dadurch zum einen das Mesorektum einreißen, zum anderen der präsakrale Venenplexus verletzt werden kann. Dorsal gelangt man mit scharfer Präparation problemlos bis zum Beckenboden. Schwieriger ist die Präparation anterolateral. In diesem Bereich ist vor allem beim Mann die Gefahr einer Nervenverletzung sehr groß. Im Bereich der Samenbläschen und der Prostatahinterwand muss darauf geachtet werden, in der richtigen Schicht zu präparieren: Die Samenbläschen sollte man **nicht** sehen, die richtige Präparation lässt – außer bei Tumoren der Rektumvorderwand – die Denonvillier'sche Faszie intakt. Bei der Frau ist die anteriore Grenzschicht zwischen Rektum und Vaginalhinterwand sehr eng. Bei Tumorerinfiltration kann problemlos die Vaginalhinterwand en bloc mitreseziert werden.

Das Mesorektum wird nach distal immer dünner und verschwindet am Beckenboden vollständig. Das Rektum wird dann im typischen Vorgehen direkt am Beckenboden abgestapelt. Bei sehr tiefsitzenden Tumoren kann man von abdominal her in den intersphinktären Raum weiter vorpräparieren. Dann kann das Rektum von abdominal her in der Höhe der Linea dentata mit dem TA30 abgestapelt werden. Falls dies von abdominal nicht gelingt, wird das Rektum transanal in Höhe der Linea dentata zirkulär durchtrennt und die Präparation dann von dort aus im intersphinktären Raum weitergeführt (Abb. 2a, 2b).

2.2.4 Rektumexstirpation

Bei Tumoren, die den Sphinkterapparat infiltrieren oder die bis zur Linea dentata reichen, ist eine Rektumexstirpation unumgänglich. Die Präparation bis zum Beckenboden ist identisch mit der bei anteriorer Rektumresektion. Es wird nur zusätzlich der perineale Akt mit Umschneidung des Sphinkterapparates und der ventralen Abpräparation von der Vaginal- oder von der Prostatahinterwand durchgeführt. Die Beckenbodenmuskulatur wird approximiert oder verschlossen. Ein Offenlassen der perinealen Wunde ist obsolet. Es wird ein endständiges Descendostoma angelegt.

2.2.5 Multiviszzerale Resektion

Bei der Diagnose eines Rektumkarzinoms hat bei 5–10% der Patienten schon eine Infiltration von Nachbarorganen stattgefunden (19, 31). Am häufigsten infiltriert sind Uterus, Adnexe, Vaginalhinterwand, Blase, Ureter, Dünndarm, Samenblasen



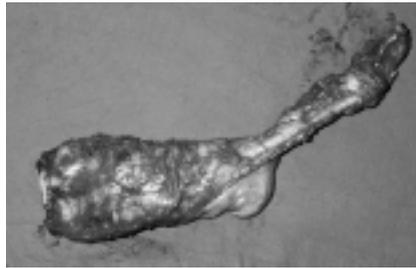


Abb. 2a: Totale Mesorektale Exzision (TME). Operationspräparat nach TME, von dorsal gesehen, mit komplett entferntem biolärem Mesorektum und Lymphabfluss („Pedicel“)

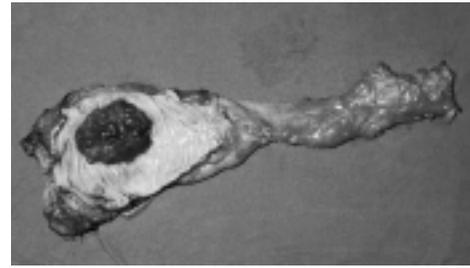


Abb. 2b: Totale Mesorektale Exzision (TME). Operationspräparat nach TME (ventral aufgeschnitten) aus Abb. 2a, von ventral gesehen, mit dorsal liegendem Rektumkarzinom

und Prostata (42). Bei wiederum 50% dieser Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumorstadium ist die Tumorausbreitung auf das kleine Becken beschränkt ohne Hinweis auf Fernmetastasierung (15). In diesen Fällen ist also eine Operation mit kurativer Intention möglich. Diese multiviszeralen Resektionen sind häufig gleichzeitig multidisziplinäre Resektionen in Zusammenarbeit von Viszeralchirurgen, Gynäkologen und Urologen.

Liegt die Gewissheit oder auch nur der Verdacht vor, dass sich der Tumor im T4-Stadium befindet oder nodalpositiv ist, sollte nicht primär operiert, sondern eine präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie zum Down-Staging vorgenommen werden (siehe Kapitel I. F. 5.1.) (39).

2.2.6 Rekonstruktion

Kolorektale Anastomose

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels, bei denen keine TME notwendig ist, wird das Mesorektum 5 cm distal des unteren Tumorrandes durchtrennt, es erfolgt eine kolorektale Anastomosierung.

Koloanale Anastomose

Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektums ist eine TME notwendig. Dabei kommt man mit der Resektionsgrenze immer in den Bereich des Beckenbodens oder in den intersphinktären Spalt. Die Folge bei der Rekonstruktion ist eine koloanale Anastomose. Die koloanale Anastomose kann sowohl als Klammernaht-Anastomose (Double-stapling-Technik) oder als transanale Handanastomose erfolgen. Bei koloanal Anastomosen wird an der hiesigen Klinik prinzipiell ein doppelläufiges Ileostoma vorgeschaltet.

Kolopouchanale Anastomose

Wegen der besseren Durchblutung (23) und der besseren funktionellen Ergebnisse (55) wird eine kolopouchanale Anastomose empfohlen. Die Länge des Kolonpou-



ches sollte 4 bis 5 cm nicht überschreiten, da sonst Evakuationsprobleme auftreten können (27, 36). An der hiesigen Klinik wird auch bei der kolopouchanal Anastomose obligat ein Loop-Ileostoma für 6 Wochen vorgeschaltet (Abb. 3).

2.2.7 Laparoskopisches Vorgehen

Anteriore Rektumresektion und Rektumexstirpation samt TME können laparoskopisch assistiert wahrscheinlich mit der gleichen onkologischen Radikalität ausgeführt werden wie die herkömmliche offene Methode (11, 20, 34). Im Moment kann die laparoskopische Chirurgie beim Rektumkarzinom jedoch nicht als Standard empfohlen werden, sondern sollte nur unter Studienbedingungen in entsprechend ausgewiesenen Zentren erfolgen.

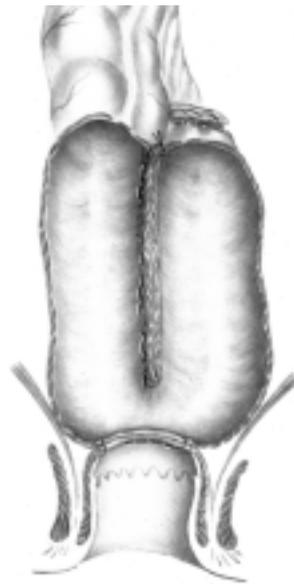


Abb. 3: Kolopouchanale Anastomose: Schematische Darstellung, Stapling-Technik

2.3 Lokale chirurgische Tumorthherapie

In Ausnahmefällen können beim Rektumkarzinom auch lokale Verfahren zur Anwendung kommen. Diese Ausnahmen sind a) unter einem kurativen

Ansatz lokale Tumorexzisionen bei Low-Risk-T1-Karzinomen, b) unter einem palliativen Ansatz lokal resezierende oder abladierende Verfahren. Dies gilt für Tumoren

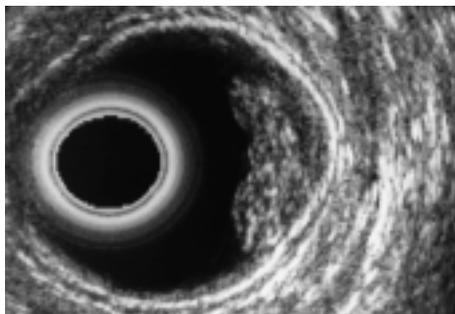


Abb. 4: Endorektaler Ultraschall (EUS), 10 MHz Schallkopf: Alle Wandschichten intakt, Tumor wächst nicht invasiv (Adenom oder T1-Karzinom)

in einem höheren Stadium bei Patienten, die wegen eines großen Risikos nicht radikal operiert werden können. Voraussetzung für alle lokal-resezierenden Verfahren in kurativer Absicht ist die präoperative Endosonographie. Mit dieser Methode lässt sich sehr exakt das Tumorstadium bestimmen (Abb. 4). Da das Risiko einer lokoregionären Lymphknotenmetastasierung nicht nur vom T-Stadium, sondern auch vom Grading abhängt (18), ist auch bei einem High-Risk-T1-Karzinom die abdominelle Nachoperation mit Entfernen

des Mesorektums und des Lymphabflussgebietes erforderlich. Ausnahmen: Der Patient lehnt dies ab, oder die Risiken für einen abdominalen Eingriff sind zu hoch. Die lokale Exzision höhergradiger Tumoren weist ein sehr großes Rezidivrisiko auf. Auch die Kombination einer lokalen Exzision mit einer Radiochemotherapie hat bei höhergradigen Tumoren eine sehr hohe lokoregionäre Rezidivrate und kann deshalb nicht empfohlen werden (32).

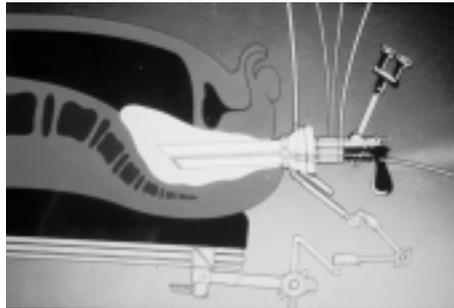


Abb. 5: Transanale Endoskopische Mikrochirurgie (TEM): schematische Darstellung mit Operationsrektoskop in situ

2.3.1 Lokale chirurgische Verfahren

Transanale Endoskopische Mikrochirurgie (TEM)

Die beste Methode zur lokalen Resektion von Rektumtumoren ist die TEM (14). Die Vorteile der TEM gegenüber allen anderen posterioren Verfahren sind die exzellente Übersicht und die Möglichkeit, Tumoren bis ins obere Rektum zu resektieren (Abb. 5). Morbidität und Mortalität dieser Operationsmethode sind sehr gering (45, 40).

2.3.2 Lokale ablativ Verfahren

Diese Verfahren werden detailliert in Kapitel I. F. 6.1.3 abgehandelt.

2.4 Palliative chirurgische Verfahren

Vor Beginn einer palliativen Therapie muss immer sehr sorgfältig evaluiert werden, ob nicht doch noch kurative Ansätze möglich sind.

Zu den chirurgischen Optionen gehören die transabdominelle Entfernung des Primärtumors auch im metastasierten Stadium, lokal resezierende oder abladierende Verfahren und die Anlage eines Ileo- oder Kolostomas (siehe Kapitel I. F. 6.1.3).

Bei Schmerzen durch Infiltration des Tumors in das Sakrum oder die Beckenwand kann eine palliative Bestrahlung erfolgen (siehe Kapitel I. F. 5.2 und I. F. 5.3).

2.5 Proktokolektomie

Eine Sonderform der Rektumchirurgie stellt die Operation von Patienten mit Colitis ulcerosa und Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP) dar. Bei beiden Erkrankungen dient sie der Prävention von Tumoren, aber auch der Behandlung schon manifester kolorektaler Karzinome. (Bei der C. ulcerosa kann eine Operation auch aus anderen Gründen erfolgen.) Die Standardoperation in beiden Fällen ist die restaurative Proktokolektomie mit ileopouchanaler Anastomose. Jedoch auch die Proktokolektomie mit definitivem terminalem Ileostoma hat nach wie vor ihre Berechtigung.

2.6 Chirurgische Therapie von Metastasen

Am häufigsten sind Metastasen des kolorektalen Karzinoms in der Leber lokalisiert, am zweithäufigsten in der Lunge. Lungenmetastasen treten häufig in Kombination mit Lebermetastasen auf.

Auch bei Leber- und/oder Lungenfiliae ist prinzipiell die Indikation eines kurativen Eingriffs zu prüfen.



2.6.1 Leberfiliae

Operative Therapie

Eine Operation von Lebermetastasen ist nur in kurativer Absicht gerechtfertigt. Folgende Bedingungen sollten erfüllt sein:

- Keine weitere Tumormanifestationen in der präoperativen Bildgebung und bei der intraoperativen Exploration. Ausnahmen bilden ein noch nicht operierter, resektabler Primärtumor, ein resektables, lokoregionäres Rezidiv und resektable Lungenfiliae (siehe unten).
- Resektion aller nachweisbaren Metastasen mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm. Eine R1- oder R2-Resektion bringt dem Patienten keinen Überlebensvorteil.

Beim Nachweis von Leberfiliae sollte vor einer Resektion eine portalvenös kontrastierte CT-Untersuchung zum Ausschluss weiterer Läsionen vorgenommen werden. Die bisher als Standard geforderte intraoperative Sonographie wird wegen der verbesserten präoperativen Bildgebung an Bedeutung verlieren.

Es kann eine atypische Resektion eines oder mehrerer Lebersegmente erfolgen oder eine Hemihepatektomie (46). Bei bilobärem Befall ist es möglich, zusätzlich zu einer einseitigen Resektion eine Keilexzision im anderen Leberlappen vorzunehmen, vorausgesetzt, es bleibt genügend Leberparenchym übrig (46).

Auch die Kombination von Resektion in einem Leberlappen und Radiofrequenzablation einer nicht resektablen Metastase im anderen Leberlappen wird unter Studienbedingungen erprobt (siehe unten).

Andere Verfahren mit kurativem Ansatz

In neuerer Zeit werden nichtoperative, lokal destruierende Verfahren in kurativer Intention, vor allem die Kryotherapie (54) und die Thermoablation (51), in Studien erprobt.

Während für die Kryotherapie meist eine Laparotomie oder Laparoskopie erforderlich ist, kann die Radiofrequenzablation, die lokale Applikation von thermischer Energie, interventionell CT-gesteuert angewandt werden. Damit ist es außerdem möglich, jeweils auch mehrere Läsionen in beiden Leberlappen anzugehen.

Die Grenzen der Radiofrequenzablation sind erreicht, wenn die einzelnen Läsionen zu groß werden oder zu nahe an großen intrahepatischen Gefäßen, insbesondere den Pfortaderästen liegen.

Auch die Kombination der operativen Entfernung von Leberfiliae mit einer lokalen Destruktion nicht operabler Läsionen wird experimentell untersucht.

Langzeitergebnisse zu diesen Therapieformen liegen bisher nicht vor, so dass sie außerhalb von Studien nicht zu empfehlen sind.

Neoadjuvante Therapie (siehe Kapitel I. F. 4.3)

Retrospektive Analysen haben ergeben, dass technisch zuvor nicht resektable Metastasen durch eine Vorbehandlung mit 5-FU/Oxaliplatin doch noch reseziert werden können (12). Dieses Konzept wird gegenwärtig in prospektiven Studien überprüft.

Palliative Verfahren (siehe Kapitel I. F. 4.4)



2.6.2 Lungenfiliae

Die Resektion von Lungenfiliae eines kolorektalen Karzinoms ist dann gerechtfertigt, wenn kein weiterer Resttumor besteht, wenn also der Primärtumor R0-reseziert ist, kein Hinweis auf ein lokoregionäres Rezidiv besteht und weitere Fernmetastasen entweder nicht vorhanden oder bereits reseziert sind.

Die Resektion von Lungenmetastasen geht mit einer geringen Morbidität und Letalität einher, außerdem ist sie potentiell kurativ (21).

Auch die sequentielle Resektion von Leber- und Lungenfiliae in kurativer Absicht ist gerechtfertigt (43, 44). Junge Patienten mit einem langen Intervall zwischen der Entfernung des Primärtumors und dem Auftreten von Lungenfiliae profitieren am meisten von der Operation (43). Nach einer Lungenresektion besteht ein Überlebensvorteil verglichen mit Patienten ohne diesen Eingriff (44). Der Nutzen der perioperativen (neoadjuvanten oder adjuvanten) Chemotherapie bei der kurativen Resektion isolierter Lungenmetastasen ist bisher nicht ausreichend geprüft. In der Praxis wird man am ehesten systemische Therapien wie bei der Resektion isolierter Lebermetastasen verwenden.

2.7 Operative Therapie des lokoregionären Rezidivs

Lokoregionäre Rezidive eines Rektumkarzinoms wachsen zum größten Teil extraluminär (29). Anastomosenrezidive sind sehr selten und können relativ einfach behandelt werden. Auch bei extraluminären Rezidiven muss immer überprüft werden, ob eine erneute chirurgische Therapie in kurativer Absicht möglich ist.

Anastomosenrezidiv

Die chirurgische Therapie des Anastomosenrezidivs unterscheidet sich nicht von der eines primären Rektumkarzinoms. Es kann, je nach Höhe des Tumors, eine anteriore Resektion oder eine Rektumexstirpation erfolgen. Falls nicht schon bei der primären Operation geschehen, wird nun eine Totale Mesorektale Exzision vorgenommen oder eine inkomplette vervollständigt. Durch die narbigen Veränderungen ist dies technisch deutlich anspruchsvoller und mit mehr Gefahr für Nervenverletzungen behaftet als die primäre Operation.

Perineales Rezidiv

Ein isoliertes perineales Rezidiv im Bereich der Narbe nach Rektumexstirpation ist selten und lässt sich durch einfache lokale Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand beseitigen. Häufiger ist ein Rezidiv im kleinen Becken nach außen durchgebrochen und muss dementsprechend behandelt werden (siehe unten).

Extraluminäre Rezidive im kleinen Becken

Extraluminäre Rezidive im kleinen Becken infiltrieren bei der Diagnose meist schon benachbarte Strukturen. Diese Infiltration muss nicht prinzipiell eine Kontraindikation für ein erneutes operatives Vorgehen bedeuten. Lediglich das Einwachsen in die laterale Beckenwand stellt eine absolute Kontraindikation für eine Operation dar.



Rezidivtumoren mit Infiltration von Prostata, Harnblase, Uterus, Vagina, Ureteren oder Sakrum hingegen können operiert werden. Diese Eingriffe umfassen die En-Bloc-Resektion des Rezidivtumors samt infiltrierter Nachbarorgane. Sie sind deshalb häufig sehr ausgedehnt und können bestehen aus: Entfernung der Harnblase oder Resektion der Ureteren mit konsekutiver Anlage eines Ileumconduits, Resektion des Sakrums oder auch der Iliacalgefäße mit nachfolgendem Gefäßersatz. Häufig wird diese Operation in zwei Schritten – zuerst ein abdominaler und zeitversetzt ein sakro-perinealer Eingriff – vorgenommen (53).

Für die Indikation zur Re-Operation gelten jedoch folgende Voraussetzungen:

- Es dürfen keine Fernmetastasen vorhanden sein.
- Es muss die Chance einer kurativen Operation gegeben sein. Eine Re-Operation in palliativer Absicht ist nicht gerechtfertigt.
- Der Patient muss in einem hinreichend guten Allgemeinzustand sein, um den ausgedehnten Eingriff mit großer Wahrscheinlichkeit zu überleben.
- Der Patient muss in Kenntnis der hohen Mortalität und Morbidität des Eingriffs bereit sein, die kurative Chance mit schwerwiegenden und bleibenden Funktionsausfällen zu erkaufen.

Wegen dieser strengen Kriterien kommen nur wenige Patienten für eine Re-Operation in Frage. Dementsprechend gering sind die in der Literatur vorhandenen Daten, und dementsprechend schwierig ist es, das Risiko für den einzelnen Patienten zu beziffern.

In der Serie von Wanebo et al. betrug die Mortalität 8,5% und die Morbidität 100% (53). Neuere Arbeiten mit kleinen Fallzahlen ergaben, dass diese Eingriffe auch ohne perioperative Todesfälle und mit deutlich weniger Morbidität machbar sind (2, 37). Die 5-Jahres-Heilungsrate nach der Operation wird zwischen 18 und 33% beziffert (2, 53).

Eine abschließende Beurteilung ist im Moment nicht möglich.

Neoadjuvante Therapie, intraoperative Strahlentherapie

Falls der Patient bei der Operation des Primärtumors keine neoadjuvante oder adjuvante Radiotherapie erhalten hat, sollte eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor der Operation eines Rektumkarzinom-Rezidivs erfolgen (48). Ebenfalls möglich ist eine intraoperative Radiatio (52). All diese Konzepte bedürfen der prospektiven Überprüfung.

Palliative Verfahren

Als palliative chirurgische Maßnahmen kommen bei einem Rezidiv eine Diskontinuitätsresektion oder die Anlage eines doppelläufigen Enterostomas in Frage. Ansonsten ist die Palliativtherapie des pelvinen Rezidivs eine Domäne der Radioonkologen.



3. Adjuvante Chemotherapie kolorektaler Karzinome

Bis zu 50% der Patienten erleiden nach einer anfangs erfolgreichen Operation des Primärtumors ein Rezidiv. Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel einer adjuvanten systemischen Therapie, die Heilungsraten durch eine Eradikation von Mikrometastasen zu verbessern. Da man jedoch bei einer generell angewandten adjuvanten Therapie zwangsläufig viele Patienten mitbehandelt, die durch die Operation bereits definitiv von ihrer Erkrankung geheilt sind, besitzt das Toxizitätsprofil der Chemotherapie große Bedeutung.

Nach wie vor erlaubt heute das Tumorstadium, definiert durch die Eindringtiefe des Tumors (T), Befall von Lymphknoten (N) und Fernmetastasierung (M), die beste Abschätzung der Prognose (TNM-System). Die Mehrzahl der Patienten weist bei Erstdiagnose das Stadium UICC II oder III auf. Für das Stadium III (Lymphknotenbefall, und zwar unabhängig von der Eindringtiefe) betragen die 5-Jahres-Überlebensraten etwa 50%, im Stadium II etwa 75%. Hierbei ist zu beachten, dass die – kleine – Untergruppe von Patienten im Stadium II mit einem lokal weit fortgeschrittenen Tumor (T4N0) oder einer Tumorperforation eine ähnlich schlechte Prognose hat wie die Patienten im Stadium III.

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass außer dem Tumorstadium biologische Eigenschaften des Tumors zu einer exakteren Abschätzung der Prognose und somit zu einer zuverlässigeren Auswahl der Patienten für adjuvante Therapien beitragen werden.

3.1 Systemische adjuvante Chemotherapie

Entwicklung

Vor etwa 30 Jahren ergaben sich erste Hinweise auf einen Überlebensvorteil für Kolonkarzinom-Patienten, wenn sie in den Stadien II und III adjuvant mit einer 5-Fluorouracil-Mono-Chemotherapie behandelt wurden (14). Erstmals belegte im Jahr 1988 eine große prospektive und randomisierte Studie (NSABP C-01) eine begrenzte Verbesserung des krankheitsfreien 5-Jahres-Überlebens durch eine Polychemotherapie (5-Fluorouracil, Semustine, Vincristine) (15). 1989 berichteten Mayo-Klinik und North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) über den Erfolg einer einjährigen Kombinationstherapie von 5-Fluorouracil und Levamisol – wobei sich die signifikante Verbesserung der Rezidivraten auf das Stadium III beschränkte (16). Eine große Intergroup-Studie bestätigte diese Ergebnisse (17). Daraufhin wurde in den Vereinigten Staaten (1990) sowie später auch in der Bundesrepublik (1994) die einjährige adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Levamisol über die Dauer von 12 Monaten zum Standard für das Kolonkarzinom im Stadium III. Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits Studien begonnen, die die Wirksamkeit einer Kombination von 5-Fluorouracil und Leucovorin nachwiesen (18, 19). Insgesamt vier große prospektive randomisierte Studien untersuchten den Stellenwert einer Kombination aus 5-Fluorouracil-/Leucovorin im Vergleich zu 5-Fluorouracil-/Levamisol. Zusätzlich wurde evaluiert, ob auch eine nur sechsmonatige Therapie genügend erfolgreich wäre (4, 5, 6, 20). Alle Studien ergaben übereinstimmend, dass



eine sechsmonatige Therapie mit 5-Fluorouracil und Leucovorin der bislang etablierten einjährigen Gabe von 5-Fluorouracil/Levamisol zumindest ebenbürtig ist und ein Zusatz von Levamisol zur Kombination von Fluorouracil und Leucovorin keinen weiteren Vorteil bringt.

Voraussetzung für eine adjuvante Chemotherapie ist eine chirurgisch und histopathologisch dokumentierte R0-Resektion. Ein pN0-Befund sollte nur nach einer Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten angegeben werden. Zur Stadieneinteilung und Therapie-Entscheidung tragen besondere histopathologische und immunhistochemische Untersuchungen intraoperativ identifizierter „Wächter-Lymphknoten“ gegenwärtig nicht bei. Das gilt ebenso für den Nachweis disseminierter Tumorzellen in Peritonealraum und Knochenmark oder für molekularbiologische Befunde.

Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie sind:

- ein Allgemeinzustand schlechter als 2 nach der WHO-Klassifikation
- eine unkontrollierte Infektion
- eine Leberzirrhose in den Stadien Child B und C
- eine schwere koronare Herzkrankheit
- eine Herzinsuffizienz in fortgeschrittenem Stadium (NYHA III und IV)
- eine (prä)terminale Niereninsuffizienz
- eine eingeschränkte Knochenmarksfunktion
- das Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

Standardregime für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III

LV	20 mg/m ²	i.v. KI	d1-d5, Wdh. w 4, 8, 13, 18, 23
5-FU	425 mg/m ²	i.v. Bolus < 5 min	d1-d5, Wdh. w 4, 8, 13, 18, 23
LV	500 mg/m ²	i.v. KI (120 min.)	d1, Wdh. d7 (6x, 2 Wo Pause), 4 Zyklen
5-FU	500 mg/m ²	i.v. Bolus < 5 min	d1, Wdh. d7 (6x, 2 Wo Pause), 4 Zyklen

Bei Auftreten von Toxizitätserscheinungen ist die Dosis gemäß den üblichen Richtlinien zu reduzieren.

Beginnen sollte die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen nach der Operation. Es ist unklar, ob die Effektivität bei einem Beginn mehr als 6 Wochen nach der Operation noch so hoch ist, wie sie es den Ergebnissen randomisierter Studien zufolge sein könnte.

Stadium II UICC

Etwa ein Viertel der Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium II (UICC) stirbt an der Tumorerkrankung. Die Untergruppe mit einer Infiltration von Nachbarorganen besitzt eine ähnliche Prognose wie Patienten im Stadium III. Daher wurden in die meisten großen Studien zum Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie auch Patienten im Stadium II aufgenommen. Die Intergroup-Studie 0035 (17) ergab einen Trend zu einer verminderten Rezidivrate in der Behandlungsgruppe, der



jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen – adjuvante Chemotherapie versus Beobachtung – identisch. Zwei jüngere Metaanalysen kommen zu gegensätzlichen Ergebnissen. Die Analyse der vier NSABP-Studien C-01-C-04 ergab für Patienten im Stadium II einen ähnlichen Nutzen wie für Patienten im Stadium III (8). Dagegen fand die Impact B2-Metaanalyse, in die über 1.000 Patienten eingeschlossen sind, lediglich einen Trend zu verbesserten Rezidiv- und Überlebensraten bei adjuvanter Chemotherapie. Statistische Signifikanz erreichte er nicht.

Fazit: Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II allenfalls einen geringen Vorteil bietet und nicht als Standard empfohlen werden kann.

3.2 Adjuvante Chemotherapie nach Metastasen-Chirurgie

Verbesserte diagnostische und operative Verfahren erlauben eine wachsende Zahl von R0-Resektionen *hepatischer* Metastasen kolorektaler Karzinome. Leider relativieren Rezidivraten von bis zu 70% in den ersten beiden Jahren nach Resektion die Erfolgsraten dieses Eingriffs. Etliche Studien haben vor diesem Hintergrund den Stellenwert einer „adjuvanten“ Chemotherapie nach Metastasen-Chirurgie untersucht. Frühere Studien beobachteten keine positiven Auswirkungen (21, 22). Dagegen berichten zwei jüngere Arbeiten über eine signifikante Minderung von Rezidiv- und Mortalitätsraten durch eine postoperative 5-Fluorouracil-haltige Therapie. Dabei wurden die Medikamente entweder ausschließlich über die A. hepatica oder in Kombination mit systemischer Applikation verabreicht (23, 24).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann eine adjuvante Chemotherapie auf der Basis von 5-FU/Folinsäure nach Metastasenchirurgie nicht allgemein empfohlen werden. Daten zu „adjuvanter“ Chemotherapie mit 5-FU/Oxaliplatin oder 5-FU/CPT11 nach Metastasenchirurgie liegen bisher nicht vor.

3.3 Portalvenöse adjuvante Therapie

Da der Befall der Leber häufig die Prognose kolorektaler Karzinome bestimmt, bietet die Applikation von Zytostatika über einen portalvenösen Zugang die Möglichkeit, hohe örtliche Wirkspiegel bei „normalen“ systemischen Konzentrationen zu erzielen. Erste klinische Studien schienen diese theoretischen Überlegungen zu bestätigen (25). Viele daraufhin veranlasste Untersuchungen kamen jedoch zu abweichenden Ergebnissen. Denn die Verbesserung der Mortalitätsraten fiel geringer aus als bei einer systemischen adjuvanten Therapie.

Fazit: Gegenwärtig besitzt die adjuvante lokoregionäre Therapie außerhalb von Studien keinen Stellenwert.

3.4 Adjuvante Immuntherapie

Wenn nach der R0-Resektion eines Karzinoms verbliebene Tumormanifestationen klinisch nicht mehr nachweisbar sind, scheinen die Bedingungen für adjuvante Immuntherapien günstig. Damit versucht man, die verbliebenen Tumorzellen oder Mikrometastasen zu beseitigen.



Gegenwärtig wird in vielen klinischen Studien die Wirkung passiver oder aktiver Immunisierungen untersucht. Inwieweit sich durch die Ergebnisse die Standards der adjuvanten Chemotherapie ändern werden, ist heute nicht absehbar.

3.5 Ausblick

In den letzten Jahren konnte der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms im UICC-Stadium III zweifelsfrei belegt werden. Die heute erreichte Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensraten um etwa 15% bleibt jedoch unbefriedigend.

In Studien zum fortgeschrittenen Kolonkarzinom wurde jüngst die Wirksamkeit und zum Teil auch die Überlegenheit einiger neuer Substanzen, zum Beispiel CPT11 oder Oxaliplatin, alleine oder in Kombination mit Fluorouracil nachgewiesen. Es ist zu hoffen, dass laufende Studien eine Überlegenheit dieser Substanzen auch in der adjuvanten Therapie belegen. Die Entwicklung und Evaluation oral einzunehmender Fluoropyridin-Präparate, zum Beispiel Capecitabin oder UFT, ermöglichen mittlerweile eine nebenwirkungsarme und patientenfreundliche adjuvante Chemotherapie.

Auch für die Behandlung des Kolonkarzinoms im Stadium II sind eventuell Verbesserungen in Sicht: Geplant ist, mit neuen immunhistochemischen und molekularbiologischen Verfahren diejenigen Patienten herauszufinden, die von einer adjuvanten Therapie profitieren.

4. Palliative Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen

4.1 Indikation

Vor einer palliativen Chemotherapie muss die Möglichkeit einer Resektion besonders von Leber- und Lungenmetastasen geprüft werden, da dies eine potentiell kurative Therapie darstellen würde. Die Indikation zu einer palliativen Chemotherapie ist bei inoperablen Metastasen oder bei einem inoperablen Lokalrezidiv gegeben. Mehrere randomisierte Studien haben nachgewiesen, dass die Chemotherapie verglichen mit einer rein supportiven Behandlung („best supportive care“) sowohl als Erstlinien- wie auch als Zweitlinien-Regime die Lebensqualität bessert und das Gesamtüberleben verlängert (3, 22, 17). Die Einleitung einer Chemotherapie bereits bei Diagnosestellung scheint vorteilhafter zu sein als eine Behandlung, die erst beginnt, wenn die Symptome einsetzen (13).

4.2 Erstlinien-Therapie

Derzeit kommen prinzipiell folgende Schemata als Erstlinien-Therapie in Frage:

- 5-Fluorouracil/Folinsäure als Bolusregime
- 5-Fluorouracil/Folinsäure als Infusionsregime
- Capecitabin p.o.
- UFT/Folinsäure p.o.
- Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure
- Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Folinsäure



In randomisierten Studien hatten Kombinationen mit Irinotecan oder Oxaliplatin plus 5-FU/Folinsäure signifikant höhere Ansprechraten und eine längere progressionsfreie Zeit als die Therapie mit 5-FU/Folinsäure alleine. Mit der Kombination Irinotecan/5-FU/Folinsäure war auch das Gesamtüberleben länger. Auch wenn die Frage der primären Kombination versus des sequentiellen Einsatzes der verschiedenen Medikamente nicht systematisch in Studien geklärt wurde, so erscheint die Mehrzahl der Patienten einen Überlebensvorteil zu erzielen, wenn primär eine Kombinationschemotherapie bei metastasierter Erkrankung (5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin oder 5-FU, Folinsäure und Irinotecan) eingesetzt wird.

4.2.1 5-Fluorouracil/Folinsäure als Bolusregime

Die Kombination von 5-FU mit Folinsäure verbessert die Ansprechrate und wohl auch das Gesamtüberleben im Vergleich zu 5-FU allein. Die optimale Folinsäure-Dosierung und die beste Applikationsform von 5-FU – Bolus oder Infusion – sind nicht endgültig geklärt; allerdings wird in Europa die protrahierte Infusion wegen der höheren Remissionsrate und des besseren Toxizitätsprofils zunehmend gegenüber dem Bolus bevorzugt. Die Kombination niedrig dosierter Folinsäure und 5-FU als Bolusapplikation (Mayo-Schema) galt in den letzten Jahren als Standardregime. Damit lassen sich Remissionsraten von 10–20% und mittlere Überlebenszeiten von 11–12 Monaten erzielen.

Bei dem Mayo-Schema ist mit folgenden toxischen Nebenwirkungen zu rechnen: WHO Grad III/IV: Leukopenie 30–50%, Stomatitis 15%, Diarrhöe 10–15%, WHO Grad I/II: Alopezie 10–15%, Hand-Fuß-Syndrom 10% (Angaben gerundet nach den unten genannten Arbeiten). In Einzelfällen kann es bei einer Therapie mit 5-FU zu kardiotoxischen Nebenwirkungen kommen, zum Beispiel Angina pectoris, Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen. Dann sollte die Substanz sofort abgesetzt werden.

4.2.2 5-Fluorouracil/Folinsäure als Infusionsregime

Die kontinuierliche Infusion von 5-FU verbessert im Vergleich zur Bolusapplikation die Ansprechrate signifikant: Eine große Metaanalyse (1) ergab 22% versus 14%, eine randomisierte Phase-III-Studie (18) 20% versus 11%. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich jedoch nur marginal (12,1 versus 11,3 Monate und 13,2 versus 12 Monate). Verglichen mit dem 5-FU-Bolusregime weist das Infusionsregime eine deutlich geringere Toxizität auf: WHO Grad III/IV: Leukopenie 2–4%, Stomatitis 2–4%, Diarrhöe 10–15%, WHO Grad I/II: Alopezie 10–15%, Hand-Fuß-Syndrom 35% (Angaben gerundet nach den unten genannten Arbeiten). Nachteile bei den Infusionsregimen sind der höhere apparative und finanzielle Aufwand, da die kontinuierliche Infusion von hochdosiertem 5-FU einen zentralvenösen Portkatheter und ein Pumpensystem erfordert.

4.2.3 Capecitabin und UFT p.o.

Capecitabin ist eine Vorläufersubstanz des 5-FU und wird nach oraler Gabe zunächst in der Leber und anschließend im Tumor durch die Thymidinphosphory-



lase zu 5-FU verstoffwechselt. UFT besteht aus Tegafur und Uracil, ersteres wird zu 5-FU verstoffwechselt, Uracil wirkt DPD-inhibierend. Die zusätzlich oral gegebene Folinsäure hemmt die Thymidilatsynthetase und verstärkt damit die Wirksamkeit von UFT. Capecitabin und UFT/FS sind bisher in randomisierten Protokollen gegen ein 5-FU/FA-Bolusregime geprüft worden (10, 14, 21, 5). Wirksamkeit, progressionsfreie Zeit sowie die mittlere Überlebenszeit waren bei beiden oralen Regimen ähnlich wie beim Mayo-Schema. Das Toxizitätsniveau der oral verabreichten Substanzen ist allerdings deutlich niedriger als bei der i.v. Bolustherapie mit 5-FU.

4.2.4 Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure

In zwei großen randomisierten Phase-III-Studien wurde die Kombination Irinotecan/5-FU/FA in der Erstlinien-Therapie gegen 5-FU/Folinsäure geprüft. In der amerikanischen Studie wurde die Kombination Irinotecan plus 5-FU als Bolusapplikation gegen das Mayo-Schema – 5-FU/Folinsäure als Bolus – getestet (15), in der europäischen Studie wurde ein 5-FU-Infusionsprotokoll als Standard (de Gramont- oder AIO-Schema) mit Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure als Infusion sowie mit Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure als Bolus verglichen. Beide Studien ergaben signifikante Vorteile für die Kombination Irinotecan/5-FU/FA sowohl bei der Remissionsrate (39% versus 21% und 49% versus 31%) als auch beim Gesamtüberleben (15 versus 13 Monate und 17 versus 14 Monate).

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Irinotecan waren Leukopenien (Grad III/IV 30–50%) sowie eine verzögert einsetzende Diarrhöe (Grad III/IV 25%). Bei Verwendung von Irinotecan sind Patient und Hausarzt schriftlich über Maßnahmen gegen Diarrhöen zu informieren. Bereits beim ersten flüssigen Stuhl muss sofort mit einer hochdosierten Loperamid-Behandlung, Rehydratation sowie gegebenenfalls Antibiotikatherapie begonnen werden. Erwähnenswert ist auch die erhöhte Rate an Alopezien bei der Dreifachkombination mit Irinotecan (Grad I/II 40%) verglichen mit der Zweifachkombination ohne Irinotecan. Inzwischen wurde in den USA über eine überhöhte therapieassoziierte Todesrate (4,8%) beim Saltz-Regime (Irinotecan plus 5-FU-Bolusapplikation) berichtet. Die Todesfälle standen in eindeutigem Zusammenhang mit Neutropenien und Dehydratation bei Diarrhöe. Es wird daher empfohlen, Irinotecan mit einem 5-FU-Infusionsregime zu kombinieren und die Maßnahmen zum Management der Toxizität streng zu beachten (16).

4.2.5 Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Folinsäure

In drei randomisierten Phase-III-Studien (4, 7, 8) zur Erstlinien-Therapie wurde die Kombination Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure mit 5-FU/Folinsäure als Infusion, in der deutschen Multicenter-Studie als Bolusapplikation verglichen. Die Remissionsrate war bei der Kombination Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure doppelt so hoch wie bei der Kombination 5-FU/Folinsäure (50% versus 22%, 53% versus 16%, 51% versus 21%). In den französischen Studien betrug die mittlere Überlebenszeit bei der Kombinationstherapie 16,2 und 19 Monate, wegen des Cross-over-Designs ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben.



Oxaliplatin unterscheidet sich von Cisplatin durch ein günstigeres Toxizitätsprofil, es besteht keine Nephrotoxizität, die Hämatotoxizität ist mild. Dosislimitierend ist eine periphere sensomotorische Neuropathie, die ab einer kumulativen Dosis von etwa 700–800 mg/m² bei etwa 18% der Patienten auftritt und zu funktionellen Einschränkungen führen kann. Beim Auftreten von Neuropathien sollte die Behandlung mit Oxaliplatin abgebrochen werden.

In einem randomisierten Vergleich zwischen den beiden Kombinationstherapien FOLFIRI versus FOLFOX (20) erwiesen sich die beiden Regime als gleich wirksam, die Ansprechrate betrug 57,5% bei FOLFIRI versus 56% bei FOLFOX, die progressionsfreie Zeit 8,4 versus 8,9 Monate. Erwähnenswert ist jedoch die höhere Rate kompletter Remissionen bei dem FOLFOX-Regime. Zudem konnten deutlich mehr Lebermetastasen, die primär nicht resezierbar erschienen, nach der Therapie sekundär doch noch entfernt werden. Allerdings herrschte zwischen den einzelnen, an der Studie beteiligten Patientengruppen ein Ungleichgewicht hinsichtlich der ursprünglichen Metastasenlokalisationen.

Eine aktuelle randomisierte Studie (23) hat eine primäre Chemotherapie bestehend aus 5-FU, Folinsäure plus CPT11 nach dem Saltz-Regime verglichen mit CPT11/Oxaliplatin und mit einem Infusionsregime von 5-FU/Folinsäure plus Oxaliplatin nach Degramont. Hierbei hatten die Patienten, die nach dem Degramont-Schema plus Oxaliplatin behandelt worden waren, einen eindeutigen Vorteil bei Ansprechrate, Zeit bis zur Progression und Überlebensrate. Allerdings sind diese Daten nur eingeschränkt aussagekräftig, da Patienten in den USA zu diesem Zeitpunkt nach der Oxaliplatintherapie eine Second-Line-Therapie mit Irinotecan erhalten konnten, umgekehrt die Irinotecan-behandelten Patienten in der Regel wegen der fehlenden Zulassung kein Oxaliplatin bekommen haben. Darüber hinaus hatte die Applikation von 5-FU als kontinuierliche Infusion zusammen mit Oxaliplatin ein besseres Toxizitätsprofil im Vergleich zur Bolusapplikation von 5-FU zusammen mit Irinotecan. Insgesamt belegt diese große randomisierte Studie, dass den Patienten mit Metastasen alle neuen Substanzen zugänglich gemacht werden sollten, um die besten Ergebnisse zu erhalten. Dabei erscheint eine kontinuierliche Infusion von 5-FU wegen der geringeren Toxizität für die Kombination sowohl mit Oxaliplatin als auch mit CPT11 besser geeignet als die Bolusapplikation. Eine eindeutige Empfehlung für Oxaliplatin oder für Irinotecan als primären Kombinationspartner kann mit diesen Studiendaten nicht gegeben werden.

4.3 Neoadjuvante Chemotherapie bei primär inoperablen Lebermetastasen

Mit Oxaliplatin oder Irinotecan kombiniert mit 5-FU/Folinsäure sind Remissionsraten von etwa 50% möglich. Der Versuch eines Down-Stagings primär inoperabler Lebermetastasen mit dem Ziel, sie sekundär doch noch zu resezieren, erscheint daher sinnvoll. In zwei retrospektiven Analysen (2, 6) waren nach einer Chemotherapie mit Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure bei etwa 30% der Patienten mit primär als inoperabel eingestuften Lebermetastasen R0-Resektionen möglich. Das mediane Überleben aller operierten Patienten betrug 37 und 48 Monate.



4.4 Regionale Chemotherapie (HAI)

Dass eine regionale Chemotherapie höhere Ansprechraten hat als die systemische i.v. Applikation, ist mittlerweile nachgewiesen. Aber ob die bessere Wirkung auch mit einem Überlebensvorteil einhergeht, wie zwei Metaanalysen nahe legen (19), ist bisher nicht zweifelsfrei geklärt. In einer neueren multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie bei inoperablen Lebermetastasen (12) wurde die regionale Chemotherapie mit einer intravenösen 5-FU/Folinsäure-Behandlung verglichen. Es ergab sich weder eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit noch des Gesamtüberlebens. Die Patienten mit A.-hepatica-Katheter wiesen durch den Katheter eine hohe Komplikations- und Mortalitätsrate auf. Eine Laparotomie ausschließlich zum Einlegen eines Katheters in die A. hepatica ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt. Grundsätzlich besteht derzeit keine Indikation zu einer lokoregionalen Therapie außerhalb von klinischen Studien.

4.5 Molekular-basierte Therapieansätze

Auch zu molekular-basierten Therapieprinzipien, die in der Regel in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt werden, liegen beim metastasierten Kolonkarzinom mittlerweile Ergebnisse größerer randomisierter Studien vor. Der monoklonale Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) Bevacizumab (24) wurde in Kombination mit 5-FU, Folinsäure und Irinotecan bei 403 Patienten mit metastasierter Erkrankung eingesetzt. Die Kontrollgruppe erhielt die gleiche Chemotherapie plus Placebo. Es ließ sich eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um knapp 5 Monate von 15,6 auf 20,3 Monate durch die Zugabe von Bevacizumab erzielen. An zusätzlichen Nebenwirkungen fiel insbesondere eine Hypertension ^o3 bei 11% der Patienten auf. Auch Proteinurie und Thromboembolien schienen etwas gehäuft in der kombinierten Antikörper-Chemotherapiegruppe aufzutreten. Bevacizumab (Avastin) ist bisher nicht zugelassen und wird in weiteren klinischen Studien untersucht.

Ein zweites Therapieprinzip untersucht den Antikörper Cetuximab, der gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichtet ist. In einer Studie mit 576 Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom fand sich eine EGFR-Expression in 82%. 329 Patienten in der Studie wurden randomisiert zwischen Behandlung mit Cetuximab oder der Kombination aus Irinotecan plus Cetuximab. Alle diese Patienten waren unter der vorherigen Behandlung mit Irinotecan progredient gewesen. Es ergab sich eine Ansprechrate von 18% durch die Antikörper plus Chemotherapie im Vergleich zu 10% für den Antikörper alleine. Dieses Ergebnis legt nahe, dass Cetuximab die Irinotecan-Unempfindlichkeit vorbehandelter Tumoren bei einem Teil der Patienten durchbrechen kann. Auch Cetuximab ist bisher nicht offiziell zugelassen, wird jedoch in zahlreichen klinischen Studien evaluiert (25).

4.6 Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus

Eine primäre Kombinationstherapie auf der Basis 5-FU plus Irinotecan oder 5-FU/Oxaliplatin stellt nach gegenwärtiger Datenlage am ehesten den Standard für Patienten mit metastasierter, nicht resezierbarer Erkrankung dar. Ob die sequentielle



Gabe von neuen Substanzen nach einer alleinigen 5-FU-Vortherapie ähnliche Ergebnisse hat, ist nicht eindeutig erwiesen. Trotzdem ist es zur Zeit durchaus gerechtfertigt, individuelle Behandlungskonzepte zu entwickeln. Ein Beispiel sind Patienten, bei denen mit erhöhten Nebenwirkungen einer primären Kombinationstherapie zu rechnen ist und die keine wesentlichen tumorassoziierten Beschwerden aufweisen. Bei ihnen kann in der Erstlinien-Therapie 5-FU/Folinsäure als Bolusregime (toxisch), als Infusionsregime (geringer toxisch) oder als orale Therapie mit Capecitabin oder Tegafur/Uracil + Folinsäure eingesetzt werden. Bei Progression kommt für die Zweitlinien-Therapie eine Irinotecan-Monotherapie oder die Kombination von entweder Irinotecan oder Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure in Frage. Den größten Vorteil scheint eine primäre Kombinationstherapie für Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit günstigen prognostischen Parametern zu bieten. Bei Patienten mit primär inoperablen Lebermetastasen ohne weitere Tumormanifestation sollte als Erstlinien-Therapie die Kombination Oxaliplatin (oder Irinotecan)/5-FU/Folinsäure eingesetzt werden. Bei gutem Ansprechen ist die Möglichkeit einer sekundären Resektion zu prüfen, da dies einen potentiell kurativen Ansatz darstellt.

4.7 Therapieschemata

Mayo-Clinic-Schema

Folinsäure	20 mg/m ²	über 15 min	Tag 1–5
------------	----------------------	-------------	---------

5-Fluorouracil	425 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1–5
----------------	-----------------------	------------	---------

Wiederholung nach 4 und 8 Wochen, danach alle 5 Wochen

Dosissteigerung von 5-FU um 10%, wenn im vorangehenden Zyklus keine Toxizitätserscheinungen auftraten.

Ardalan-Schema

Folinsäure	500 mg/m ²	über 2 h	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
------------	-----------------------	----------	--------------------------

5-Fluorouracil	2600 mg/m ²	über 24 h	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
----------------	------------------------	-----------	--------------------------

Wiederholung ab Tag 57

Voraussetzung für die hochdosierte 5-FU-Dauerinfusion ist ein zentralvenöser Zugang!

Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) (5)

Irinotecan	180 mg/m ²	über 90 min	Tag 1
------------	-----------------------	-------------	-------

Folinsäure	200 mg/m ²	über 2 h	Tag 1 und 2
------------	-----------------------	----------	-------------

5-Fluorouracil	400 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1 und 2
----------------	-----------------------	------------	-------------

	600 mg/m ²	über 22 h	Tag 1 und 2
--	-----------------------	-----------	-------------

Wiederholung ab Tag 15

Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (AIO-Schema)

Irinotecan	80 mg/m ²	über 30 min	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
------------	----------------------	-------------	--------------------------

Folinsäure	500 mg/m ²	über 2 h	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
------------	-----------------------	----------	--------------------------

5-Fluorouracil	2000 mg/m ²	über 24 h	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
----------------	------------------------	-----------	--------------------------

Wiederholung ab Tag 50



Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX) (4)

Oxaliplatin	85 mg/m ²	über 2 h	Tag 1
Folinsäure	200 mg/m ²	über 2 h	Tag 1 und 2
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1 und 2
	600 mg/m ²	über 22 h	Tag 1 und 2

Wiederholung ab Tag 15

Irinotecan-Monotherapie

Irinotecan	350 mg/m ²	über 90 min	Tag 1
------------	-----------------------	-------------	-------

Wiederholung ab Tag 22

Capecitabin (10)

Capecitabin	2500 mg/m ² /d		Tag 1–14
-------------	---------------------------	--	----------

Wiederholung ab Tag 22

UFT/Calziumfolinat (14)

300 mg/m ² /d	Tag 1–28
--------------------------	----------

90 mg/d	Tag 1–28
---------	----------

Wiederholung am Tag 36

5. Strahlentherapie des Rektumkarzinoms

5.1 Primär resektable Tumoren

Rektumkarzinome sind mäßig strahlensensible Tumoren. Die Lokalrezidivrate von primär operablen Tumoren kann sowohl mit einer präoperativen als auch mit einer postoperativen Radio- oder Radiochemotherapie signifikant gesenkt werden. Nach den Ergebnissen von Metaanalysen senkt die postoperative Radiochemotherapie das relative Risiko für ein Lokalrezidiv um etwa 35%, die präoperative Radiotherapie um etwa 40% (14). Für Patienten in den Stadien UICC II + III ergab sich daraus ein signifikanter Überlebensvorteil (1, 2).

Da Lokalrezidive eines Rektumkarzinoms nur selten kurativ zu behandeln sind und zu erheblichen lokalen Komplikationen mit manchmal kaum beherrschbaren Schmerzen führen, gilt es, die Lokalrezidivrate primär so gering wie möglich zu halten. Ob ein Patient von einer prä- oder postoperativen Strahlentherapie profitiert, hängt von der Lokalrezidivrate nach alleiniger Chirurgie ab. Im Stadium UICC I ist sie so gering, dass eine zusätzliche Radiotherapie keinen Vorteil bringt. In den Stadien UICC II + III hängt die Lokalrezidivrate von der Güte des chirurgischen Eingriffs ab (3).

Die derzeit gültigen Leitlinien zur postoperativen Radiochemotherapie der Deutschen Krebsgesellschaft (siehe unten) gelten außerhalb von Studien für alle Patienten in den Stadien UICC II + III. Die Empfehlung basiert auf Studien aus den 80er und 90er Jahren. In den Kontrollarmen mit alleiniger Chirurgie lagen die Lokalrezidivraten zwischen 20% und 36% (4–7). Durch Verbesserung der chirurgischen Techniken, besonders durch die Totale Mesorektale Exzision (TME), kann zumindest an spezialisierten Zentren in einem selektionierten Krankengut die lokale Rückfallrate auf weniger als 10% gesenkt werden [8, 9]. Eine große multizentri-



sche holländische Studie hat diese guten chirurgischen Ergebnisse jedoch nur teilweise bestätigt (10). Bei Patienten mit Lymphknotenbefall betrug die Lokalrezidivrate trotz TME nach 2 Jahren bereits 15%, so dass mit einer Lokalrezidivrate von mindestens 20% nach 5 Jahren ausgegangen werden muss.

Eine präoperative Bestrahlung mit 5 x 5,0 Gy senkte die Lokalrezidivrate etwa um den Faktor 4 ($p < 0,001$). Lediglich Patienten im Stadium I und mit Tumoren, die mehr als 10 cm oberhalb des Anus lagen (bezogen auf den unteren Tumorrand von der Linea dentata), profitierten nicht signifikant von der präoperativen Strahlentherapie. Die Morbidität der präoperativen Bestrahlung war gering.

Angesichts dieser Studienergebnisse ist auch nach TME die Indikation zur postoperativen Radiochemotherapie entsprechend den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (siehe unten) zu stellen. Für Patienten mit höher liegenden Tumoren (Definition siehe oben) besteht weiterer Studienbedarf. Wurde anstelle der TME eine konventionelle Operation vorgenommen, ist die Indikation zur postoperativen Radiochemotherapie auch bei höher liegenden Tumoren weiterhin großzügig zu stellen.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen (T3/T4 oder V.a. N+), allerdings noch als resektabel eingeschätzten Tumoren ist die präoperative Radiochemotherapie der bessere Weg. Nach den ersten Ergebnissen der Deutschen Rektumkarzinomstudie (vorgestellt in Rothenburg o.d. Tauber am 3. April 2003) hat die präoperative Radiochemotherapie (50,4 Gy + 5,4 Gy Boost mit 1,8 Gy Einzeldosis + 5-FU 1000 mg/m² Dauerinfusion an den Tagen 1–5 und 29–33 simultan zur Radiotherapie) signifikant bessere Raten an Lokalrezidiven und kontinenzerhaltenden Operationen als die postoperative Radiochemotherapie mit identischem Schema. Befürchtungen, dass die präoperative Therapie mit einem erhöhten Risiko an Wundheilungsstörungen und anderen Toxizitätserscheinungen einhergeht, haben sich nicht bestätigt. Die präoperative Therapie führt bei vielen Patienten zum Downstaging. Bei etwa 10% der Patienten kann mit einer pathologisch kompletten Remission gerechnet werden, wenn nach Abschluss der präoperativen Therapie ausreichend Zeit zur Tumorschrumpfung bleibt. Der optimale Zeitpunkt der Operation liegt etwa 6–8 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie. Die funktionellen Ergebnisse sind vielfach besser als nach postoperativer Therapie, da das anastomosierte Kolon nicht bestrahlt wird.

Die Ergebnisse der Deutschen Rektumkarzinomstudie in Verbindung mit dem bereits in Metaanalysen erkannten Vorteil der präoperativen Radiotherapie sollten nach unsere Auffassung auch in Deutschland ein Umdenken zu Gunsten einer präoperativen Radio- oder Radiochemotherapie bei primär resektablen Rektumkarzinomen (T3/T4 oder V.a. N+) einleiten. In weiten Teilen Westeuropas – in Frankreich, Holland, Belgien, den skandinavischen Ländern – hat sich dieser Wandel bereits vollzogen.

Die Ergebnisse der Deutschen Rektumkarzinomstudie in Verbindung mit dem bereits in Metaanalysen erkannten Vorteil der präoperativen Radiotherapie sollten nach unsere Auffassung auch in Deutschland ein Umdenken zu Gunsten einer präoperativen Radio- oder Radiochemotherapie bei primär resektablen Rektumkarzinomen (T3/T4 oder V.a. N+) einleiten. In weiten Teilen Westeuropas – in Frankreich, Holland, Belgien, den skandinavischen Ländern – hat sich dieser Wandel bereits vollzogen.

Patienten mit einem T3-Tumor oder mit Verdacht auf einen T4-Tumor sowie Patienten mit Verdacht auf Lymphknotenbefall sollten daher besser eine präoperative Radiochemotherapie analog zu den primär nicht resektablen Tumoren (siehe unten



sowie Abb. 2) erhalten. Hier weicht die vorliegende Therapieempfehlung aufgrund neuer Daten bewusst von den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft ab. Ungeklärt ist, ob die Patienten von einer Fortführung der Chemotherapie nach der Operation (4 weitere Zyklen mit 500 mg/m² Bolus 5-FU an den Tagen 1–5, Wiederholung ab Tag 22) profitieren. Bis diese Frage durch die im März 2003 abgeschlossene EORTC-Studie geklärt ist, wird analog zum Vorgehen in der Deutsche Rektumkarzinomstudie die Fortführung der Chemotherapie empfohlen.

Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft zur adjuvanten Therapie 2002 (Konsensus CAO, AIO, ARO 1999):

1. Voraussetzung für die adjuvante Therapie ist die R0-Resektion des Primärtumors. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die pathohistologische Untersuchung des Tumorresektats, insbesondere bezüglich Tumorfreiheit des zirkumferenziellen Resektionsrandes am Mesorektum und bezüglich des Lymphknotenstatus. Zur Festlegung der Kategorie pN0 sollen üblicherweise 12 oder mehr regionäre Lymphknoten untersucht werden (UICC 1997). Immunzytologische Befunde von isolierten Tumorzellen in Knochenmarkbiopsien oder Lymphknoten sowie zytologische Tumorzellbefunde in Peritonealspülungen sollen für die Indikation zur adjuvanten Therapie außerhalb von Studien nicht berücksichtigt werden.
2. Im Hinblick auf eine postoperative Radiochemotherapie ist das kleine Becken so zu versorgen, dass die Verlagerung des Dünndarms in das kleine Becken verhindert wird (z.B. Rektumresektion bzw. Netz oder Netzersatz nach abdominoperinealer Exstirpation).
3. Für Patienten im UICC-Stadium I oder nach R0-Resektion von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen ist eine adjuvante Therapie außerhalb von Studien nicht indiziert.
4. Patienten des UICC-Stadiums II (pT3–4, pN0, M0) und III (jedes pT, pN1–2, M0) sollten möglichst in kontrollierte Studien eingebracht werden, um auf diese Weise Aufschluss über die optimale adjuvante Therapie zu erhalten.
5. Außerhalb von Studien wird für Tumoren im mittleren und unteren Drittel im Stadium II und III die postoperative Radiochemotherapie empfohlen. Statt der 5-FU-Bolusapplikation (NIH-Empfehlung) sollte wegen der besseren Langzeitprognose eine niedrig dosierte 5-FU-Dauerinfusion während der Strahlentherapie (siehe Abb. 1) erfolgen. Tumoren im oberen Rektumdrittel werden wie Kolonkarzinome behandelt.
6. Der Wert der adjuvanten Radiotherapie bei totaler Mesorektumentfernung (TME) ist bisher nicht geklärt. Nach einer randomisierten Studie (10) ist nach alleiniger totaler Mesorektumexzision bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels des Stadiums III die Lokalrezidivrate erhöht, was die Anwendung einer adjuvanten Radiochemotherapie in dieser Situation begründet.
7. Der Verlauf von Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden, ist im Rahmen der Qualitätssicherung hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, der Überlebensrate und von Nebenwirkungen zu dokumentieren.



OP	Pause 4–8 Wochen	5-FU 500 mg/m ² /d	Pause	5-FU 500 mg/m ² /d	Pause	5-FU kontinuierlich 225 mg/m ² /d (an allen Tagen)	Pause	5-FU 450 mg/m ² /d	Pause	5-FU 450 mg/m ² /d
						Radiotherapie 45 Gy (beginnend mit Tag 64) Boost 5,4 – 9 Gy				
	1. Woche (Tag 1–5)	2.–5. Woche	6. Woche (Tag 36–40)	7.–9. Woche	10.–15. Woche	16.–19. Woche	20. Woche (Tag 134–138)	21.–24. Woche	25. Woche (Tag 169–173)	

Abb. 1. Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms nach dem sog. O’Connell Schema (O’Connell New Engl J Med 331, 501–507). Indikation: Stadium UICC II und III (pT3/4 oder pN+).

Vorgehen bei der adjuvanten Radiochemotherapie

Die adjuvante Therapie sollte 4 bis 8 Wochen nach der Operation beginnen. Die Strahlentherapie erfolgt mit Linearbeschleunigern ≥ 6 MV Photonen in einer 3- oder 4-Feldertechnik. Das Zielvolumen erfasst dorsal das gesamte Sakrum, lateral die Wände des kleinen Beckens und kranial das Promontorium (oder Oberkante L5). Die ventrale Ausdehnung der Bestrahlungsfelder richtet sich nach Tumorsitz und Lymphknotenbefall. Im Regelfall liegt die vordere Feldgrenze im vorderen Drittel der Hüftköpfe. Die kaudale Feldgrenze schließt bei kontinenzerhaltend operierten Patienten die oberen zwei Drittel des Analkanals ein. Nach abdominoperinealer Resektion wird die perineale Narbe mit erfasst. Bei T4-Tumoren sind häufig individuelle Modifikationen der Feldgrenzen erforderlich. Zur Schonung des Dünndarms erfolgt die Strahlentherapie in Bauchlage auf einem Lochbrett.

5.2 Primär nicht resektable Tumoren

Bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren mit nachgewiesener oder vermuteter Infiltration von Nachbarorganen oder Beckenwand, bei denen eine komplette Resektion des Tumors (R0) nicht realistisch erscheint, ist eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert. Ziel der präoperativen Therapie ist die Verbesserung der Resektabilität. Die Radiochemotherapie ist darin der alleinigen Radiotherapie deutlich überlegen. Bei etwa zwei Dritteln der neoadjuvant behandelten Patienten kann eine komplette Tumorsektion (R0) vorgenommen werden (11). Um der Tumorrückbildung ausreichend Zeit zu lassen, sollte die Operation erst 6 bis 8 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgen. Bei etwa 10 bis 20% der Resektate wird dabei eine komplette pathologische Remission beobachtet. Die verschiedenen 5-Fluorouracil +/- Leucovorinhaltenen Chemotherapien in Kombination mit der Strahlentherapie scheinen sich in ihrer Effektivität nicht wesentlich zu unterscheiden. Der Stellenwert neuer aktiver Substanzen (Irinotecan und Oxaliplatin) in Kombination mit der Strahlentherapie ist noch unzureichend untersucht. Eine Tiefenhyperthermie, die während der Bestrahlungsserie ein- bis zweimal wöchentlich verabreicht wird, kann die Resektabilität wahrscheinlich weiter verbessern. In Tübingen wird sie den Patienten angeboten (12). Außerhalb von Studien



sollte man sich an die Leitlinie Rektumkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft 2002 halten, Kapitel präoperative (neoadjuvante) Tumorthherapie (Konsensus CAO, AIO, ARO 1999):

Bei T4-Tumoren wird eine präoperative Radiotherapie (die vermutlich günstigere Ergebnisse bringt) dann empfohlen, wenn aufgrund des präoperativen Staging oder nach explorativer Laparotomie eine R0-Resektion nicht erreichbar erscheint (mögliches Therapieschema siehe Abb 2).

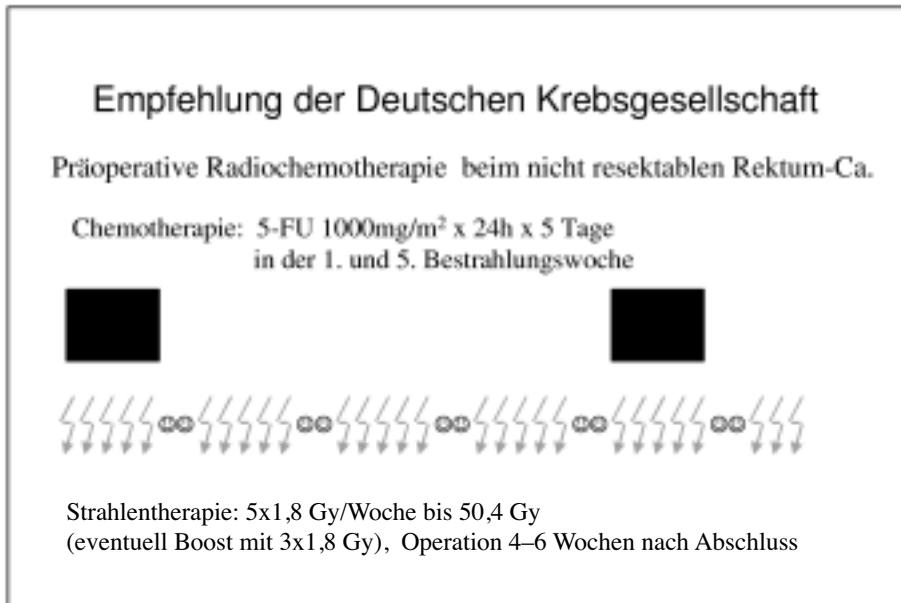


Abb. 2

5.3 Strahlenbehandlung von Lokalrezidiven

Lokoregionäre Rezidive von Rektumkarzinomen sind nur selten primär resektabel, da sie häufig in kaum resektable Strukturen einwachsen. Nicht vorbestrahlte Patienten ohne Fernmetastasen sollten in dieser Situation eine präoperative Radio- oder Radiochemotherapie wie in der Primärbehandlung von nicht resektablen Rektumkarzinomen erhalten (siehe oben). Auch die intraoperative Strahlentherapie kann in gleicher Weise eingesetzt werden. Allerdings sind die Lokalrezidivraten mit 32% bis 64% wesentlich höher als in der Primärtherapie, selbst wenn präoperativ und zusätzlich intraoperativ bestrahlt wurde.

Bei 60% bis 90% der nicht vorbestrahlten Patienten mit sehr ausgedehnten Beckenrezidiven, bei denen eine Operation nicht in Frage kommt, bessern sich die Symptome durch eine palliative Bestrahlung der Rezidivregion mit 50 bis 60 Gy in 5 bis 6 Wochen deutlich. Der palliative Effekt hält durchschnittlich 5 Monate an. Bei etwa 20% der Patienten gelingt eine dauerhafte Symptomkontrolle (13).

Bei vorbestrahlten Patienten mit primär resektablem Lokalrezidiv wird das Risiko von perioperativen Komplikationen nach einer erneuten präoperativen Radio- oder



Radiochemotherapie hoch eingeschätzt. Eine präoperative Re-Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie kann bei ausgewählten Patienten Erfolg versprechend sein, als Standard wird dieses Vorgehen jedoch nicht empfohlen.

Bei vorbestrahlten Patienten mit nicht resektablen Rezidiven sind die strahlentherapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt. Ein Re-Bestrahlung mit 30 Gy in 3 Wochen in Kombination mit Hyperthermie führt nach den bisher nicht publizierten Erfahrungen der Tübinger Klinik bei einem Teil der Patienten zur Symptomkontrolle.

6. Endoskopische Maßnahmen bei kolorektalen Tumoren

Für die endoskopische Therapie des kolorektalen Karzinoms gibt es drei verschiedene Ansatzpunkte:

1. Die kurative endoskopische Abtragung zur Entfernung von kolorektalen Polypen oder Frühkarzinomen
2. Notfalleingriffe bei akuter oder subakuter Obstruktion oder klinisch relevanter Blutung
3. Palliative endoskopische Maßnahmen zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Lumens, zur Behandlung von Blutungen und zur Therapie von exzessiver Schleimabsonderung

6.1 Kurative Polypektomie und Tumorentfernung

Bei der bislang unbestrittenen Gültigkeit der Adenom-Karzinom-Sequenz ist die endoskopische Polypektomie von kolorektalen Polypen eine entscheidende Maßnahme zur Verhütung des kolorektalen Karzinoms. Grundsätzlich sollte jeder kolorektale Polyp von mehr als 5 mm Größe oder mit suspekter Makromorphologie endoskopisch abgetragen werden. Das gilt heute auch für relativ breitbasige Polypenkonfigurationen, die in der Regel mit der submukösen Injektionstechnik (SI) und der neuen Generation **gesteuerter** Hochfrequenz-Chirurgiegeräte im Niveau der tiefen Submukosa onkologisch sicher abgetragen werden können, so dass die Muscularis propria frei liegt. Das bedeutet für nicht invasive Polypen bis einschließlich des Dysplasiegrades III eine Entfernung im Gesunden.

Unklar ist noch, ob und inwieweit auch eine kurative Therapie von T1-Karzinomen auf diese Weise möglich ist, vor allem in Verbindung mit einer Nachbehandlung der Abtragungsfläche, zum Beispiel durch Argonplasmakoagulation (APC).

Einigkeit herrscht darüber, wann von einer kurativen Behandlung auszugehen ist: bei endoskopisch abgetragenen Polypen mit Dysplasiegrad III oder bei Dysplasien im Sinne eines Carcinoma in situ ohne Gefäßeinbrüche und bei histologischer Sicherung der Abtragung im Gesunden. Eine chirurgische Nachresektion ist **nicht generell** erforderlich, kann jedoch bei höherem Grading oder bei besonderen individuellen Faktoren diskutiert werden. Wichtig ist, den Ort, wo ein suspekter Polyp abgetragen wurde, mit einer Tusche-Injektion zu markieren, um dem Chirurgen eine eventuell notwendige Nachresektion an der richtigen Stelle zu ermöglichen. Zur TEM (Transanale endoskopische Mukosaresektion): siehe Kapitel I. F. 2.3.1.



6.2 Notfalleingriffe (Ileus, Blutung)

In den letzten Jahren sind endoskopische Prozeduren zur Behandlung des **akuten Tumorverschlusses** im Bereich des Dickdarmes immer wichtiger geworden. Meist gelingt es durch endoskopische Maßnahmen wie Bougierung, Dilatation, Argonplasmakoagulation oder Laservaporisation, die Engstelle zumindest mit einer Dekompressionssonde zu überwinden, den Intestinaltrakt effektiv zu entlasten und damit eine Notfalloperation zu vermeiden. Seit einiger Zeit wird auch die primäre Implantation eines Metallstents für diese Indikation diskutiert. Für den Patienten bedeuten diese Maßnahmen statt eines Notfalleingriffes unter ungünstigen Bedingungen einen Elektiveingriff nach optimaler Vorbereitung. Dabei wird ein beim Notfalleingriff meist unumgänglicher Anus praeter vermieden, und es genügt ein einziger resezierender Eingriff mit primärer Reanastomosierung.

Klinisch relevante **Blutungen** aus kolorektalen Tumoren sind mit endoskopischen Maßnahmen in der Regel zu stillen, wobei die Argonplasmakoagulation (APC) hier als Mittel der Wahl den Nd-YAG-Laser abgelöst hat. Nur bei lokalisierten Blutungen hoher Intensität kann auch eine Injektion mit Kochsalz/Adrenalinlösung oder Fibrinkleber mit Aussicht auf Erfolg versucht werden. Kryochirurgische Verfahren, konventionelle Hochfrequenz-Koagulationen oder das Aufbringen von Hämostyptika sind als obsolet anzusehen.

6.3 Palliative endoskopische Intervention/Lokaltherapie des Rektumkarzinoms

Grundsätzlich ist im Bereich des Kolorektums die Indikation zur chirurgischen Resektion des Primärtumors auch in palliativer Absicht großzügig zu stellen.

Falls aber lediglich die Anlage eines palliativen Anus praeter als operative Maßnahme in Frage kommt, muss individuell geprüft werden, ob nicht durch endoskopische Maßnahmen die erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch ein Kolostoma vermieden werden kann. Gelegentlich ist eine Kolostomie durch eine entsprechende endoskopische Stenosebehandlung zu umgehen. Es kommen neben den Bougierungs- und Dilatationsverfahren vor allem die ablativen Methoden der Argonplasmakoagulation (APC) oder auch des Nd-YAG-Lasers zum Einsatz. Die Wiederherstellung des Lumens durch diese Maßnahmen kann bei geeigneten Patienten durch das Einlegen eines Metallstents (bevorzugt aus Nitinol) langfristig unterstützt werden.

Die im Rektumbereich grundsätzlich anwendbare Technik der Kryochirurgie beseitigt zwar effektiv die Stenose, bringt aber den Patienten Nachteile in der Lebensqualität durch die lang anhaltenden wässrig ätzenden Sekretionen. Die Argonplasmakoagulation (APC) hat hier eindeutige Vorteile.

Alle diese endoskopischen Maßnahmen, auch die Stentimplantation, können mit einer Strahlentherapie und/oder Chemotherapie kombiniert werden.



G. Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist zum einen, posttherapeutische Komplikationen wie Abszesse, Fisteln, Stenosen, Störungen der Darm- oder Stomafunktion, Inkontinenz oder Potenzprobleme zu erkennen. Die medizinische Betreuung ebenso wie das Erfassen der sozialen Implikationen – Leben mit der Krankheit und den damit verbundenen Einschränkungen, Auswirkungen auf Beruf, Familie und Freundeskreis – gehören nicht nur zu den Aufgaben der Rehabilitation, sondern auch der Nachsorge.

Zum anderen soll durch die Nachsorge ein erneuter Ausbruch der Erkrankung frühzeitig bemerkt werden. Kommt es zu einem Lokalrezidiv oder Metastasen, die auf ein Organ begrenzt sind, lässt sich durch eine erneute Operation unter günstigen Voraussetzungen nochmals „Tumorfreiheit“ erreichen. Bei systemischer Metastasierung kann eine auf den Patienten individuell zugeschnittene palliative Therapie eine Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität bewirken.

Grundsätzliche Überlegungen

Patienten im frühen Tumorstadium UICC-I haben nach R0-Resektion eine geringe Rezidivrate und eine günstige Prognose. Bei ihnen ist durch regelmäßige Nachuntersuchungen kein prognostischer Gewinn zu erwarten, so dass eine Koloskopie nach 2 und 5 Jahren ausreicht, um Zweittumoren frühzeitig zu erkennen.

Abweichend hiervon können im Einzelfall bei Annahme eines hohen Rezidivrisikos aufgrund des intraoperativen Befundes Nachuntersuchungen in kurzen Abständen angezeigt sein (ISTO 2002). Das kann zum Beispiel der Fall sein bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko nach intraoperativer Tumoreröffnung, bei erhöhtem Risiko für Leber- oder Lungenmetastasen infolge der Invasion perikolischer Venen oder bei G3/G4-Tumoren.

Nach lokalen Maßnahmen wie der endoskopischen Schlingenabtragung oder der transanal endoskopischen Mikrochirurgie (TEM) sind in den ersten Jahren halbjährliche endoskopische Kontrolluntersuchungen erforderlich.

Regelmäßige Nachuntersuchungen empfehlen sich bei Patienten des UICC-Stadiums II–III nach R0-Resektion, sofern der Allgemeinzustand und die Lebenserwartung des Patienten den Eingriff bei einem Rezidiv vertretbar erscheinen lassen (ISTO 2002).

Bei Patienten mit hereditären Dickdarmtumoren (FAP, HNPCC etc.) hängen die Nachuntersuchungen vom operativen Vorgehen ab. Je nachdem ob eine Hemikolektomie, subtotale Kolektomie, Ileorektostomie oder Ileopouch-Anlage vorgenommen wurde, kommen Koloskopie, Rektoflex, Rekto- oder Pouchoskopie in Frage. In der Regel sind die Kontrollen lebenslang einmal jährlich angezeigt. Da auch auf extrakolische Tumormanifestationen geachtet werden muss und komplexe Fragestellungen auftreten können, ist es empfehlenswert, die Patienten in Zusammenarbeit mit ausgewiesenen Zentren zu betreuen.

Nach palliativer Tumorresektion soll die Nachsorge symptomorientiert sein.



Nachsorgeempfehlung für Patienten mit Kolonkarzinom (UICC II/III)

Monate	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, Körperstatus, CEA	x	x	x	x	x	x	x
Koloskopie				x			x
Abdomensonographie	x	x	x	x	x	x	x
Röntgen-Thorax		x		x	x		x

Für das prognostisch günstige UICC-I-Stadium ohne Risikofaktoren kann das Nachsorgeprogramm auf Anamnese, Körperstatus, CEA und Koloskopie begrenzt werden.

Nachsorgeempfehlung für Patienten mit Rektumkarzinom (UICC II/III)

Monate	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, Körperstatus, CEA	x	x	x	x	x	x	x
Rektoskopie (+/-Endosonographie)		x	x	x		x	x
Koloskopie	x			x			
Abdomensonographie	x	x	x	x	x	x	x
Röntgen-Thorax		x		x	x		x

CT-Abdomen/Becken als Ausgangserhebung 3 Monate nach abgeschlossener Primärtherapie

Für Patienten mit prognostisch günstigem UICC-I-Stadium ohne Risikofaktoren kann das Nachsorgeprogramm auf Anamnese, Körperstatus, CEA und Endoskopien begrenzt werden.

H. Literatur

Zu Kap. I. A: Einführung

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (Hrsg) (2002) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. 3. erw. Auflage, Saarbrücken
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds) (2002) SEER Cancer Statistics Review, 1973–1999, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1973–1999>
3. Ziegler H, Stegmaier C (2000) Häufigkeit und Entwicklungstrends der soliden Tumoren und Hämoblastosen. In: Preiß, Dornoff, Hagmann, Schmieder (Hrsg) Empfehlungen zur Therapie, Onkologie, 10. Auflage

Zu Kap. I. B: Pathologie

1. Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP (2000) American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. Colorectal Working Group. Cancer 88:1739–1757



2. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conlay B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond MEH, Henson DE, Hutter RVP, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C (2000) Prognostic Factors in Colorectal Cancer. College of American pathologists Consensus Statement 1999. Arch Path Lab Med 124:979–994
3. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) (2000) World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press:L Lyon
4. Hermanek P (Hrsg) (1995) Qualitätssicherung in der Onkologie. Diagnostische Standards. W. Zuckschwerdt Verlag
5. Hermanek P, Junginger Th, Klimpfinger M, Wagner G, Wittekind Ch (Hrsg) (2002) Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts I. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Springer-Verlag, Berlin
6. Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg) (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, Springer-Verlag, Berlin, 6. Auflage

Zu Kap. I. C: Risikogruppen und ihre medizinische Überwachung

1. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. (2003) Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. Gastroenterology 124:544–560
2. Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P et al. (2000) Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge von Risikopatienten – Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. Z Gastroenterol 38:49–75
3. Tomeo CA (1999) Harvard report on cancer prevention. Cancer Causes Control 10:167–180

Zu Kap. I. D: Screening

1. Towler B, Irwig L, Glasziou P et al. (1998) A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. BMJ 317:559–565
2. Müller AD, Sonnenberg A (1995) Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32.702 veterans. Arch Intern Med 123:904–910
3. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM (1992) Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. J Natl Cancer Inst 84:1572–1575
4. Selby JV, Friedmann GD, Quensenberry CP, Weiss NS (1992) A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med 326:653–657
5. Nusko G, Altendorf-Hofman A, Hermanek P, Ell C, Hahn EG (1996) Correlation of polypoid lesions in the distal colorectum and proximal colon in asymptomatic screening subjects. Eur J Gastroenterol Hepatol 8:351–354
6. Painter J, Saunders DB, Bell GD, Williams CB, Pitt R, Bladen J (1999) Depth of insertion at flexible sigmoidoscopy: implications for colorectal cancer screening and instrument design. Endoscopy 31:227–231
7. Rex DK, Chak A, Vasudeva R et al. (1999) Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. Gastrointest Endosc 49:727–730
8. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. (1997) Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 112:594–642

Zu Kap. I. E: Diagnostik

1. Hermanek P (Hrsg) (2000) Qualitätssicherung in der Onkologie. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie, 2. Auflage, Zuckschwerdt, München
2. Elmas N, Killi RM, Sever A (2002) Colorectal carcinoma: radiological diagnosis and staging. European Journal of Radiology 42:206–223



3. Heriot AG, Grundy A, Kumar D (1999) Preoperative staging of rectal carcinoma. *British Journal of Surgery* 86:17–28
4. Longo WE, Johnson FE (2002) The preoperative assessment and postoperative surveillance of patients with colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am* 82:1091–1108

Zu Kap. I. F. 1: Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

1. Bärlechner E, Heukrodt B, Anders S (2000) Laparoskopische Kolon-Rektum-Resektionen. *Chir.praxis* 57:57–71
2. Feussner H, Allescher HD, Harms J (2000) Rationale und Selektion für Kombinationsvorgehen bei Colondysplasien und T1-Carcinomen. *Chirurg* 71:1202–1206
3. Junginger T, Hossfeld KH, Müller RP (1999) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Schilddrüse. Demeter Verlag, 142–146
4. Köckerling F, Schug C, Hohenberger W (1999) Multiviszerale Resektion beim Kolonkarzinom – Grenzen und Techniken. In: Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) Kolon- und Rektumchirurgie. Postgraduiertenkurs der DGVC, 116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 44–50
5. Lehnert T, Kadmon M, Herfarth C (1999) Hereditäres kolorektales Karzinom – Ansatz zur präventiven Chirurgie. In: Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) Kolon- und Rektumchirurgie. Postgraduiertenkurs der DGVC, 116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 19–27
6. Lorenz D, Bernhardt J (1999) Das Karzinom im kolorektalen Polypen – Polypektomie oder Segmentresektion? In: Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) Kolon- und Rektumchirurgie. Postgraduiertenkurs der DGVC, 116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 28–33
7. Lorenz M, Encke A (1997) Kolon- und Rektumkarzinom. In: Röher HD, Encke A (Hrsg) Viszeralchirurgie. Urban und Schwarzenberg, 387–401
8. Müller JM, Schwenk W (1999) Minimalinvasive Chirurgie kleiner Karzinome – Geringes Risiko, hoher Benefit? In: Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) Kolon- und Rektumchirurgie. Postgraduiertenkurs der DGVC, 116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 51–57
9. Nekarda H et al. (2000) Kolon-/Rektumkarzinom. In: Roder JH, Stein HJ, Fink U (Hrsg) Therapie Gastrointestinaler Tumoren. Springer Verlag, 340–343
10. Oertli D, Harder F (2001) Kolonkarzinom. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg) Praxis der Viszeralchirurgie: onkologische Chirurgie. Springer Verlag, 639–651
11. Totkas S, Schneider U, Schlag PM (2000) Chirurgische und multimodale Therapie des Pseudomyxoma peritonei. *Chirurg* 71:869–876
12. Ulrich B, Schütz G (1999) Resektionsgrenzen beim kolorektalen Karzinom. In: Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg) Kolon- und Rektumchirurgie. Postgraduiertenkurs der DGVC, 116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 34–38

Zu Kap. I. F. 2: Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

1. Abulafi AM, Williams SN (1994) Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanism, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 81:7–19
2. Adachi W, Nishio A, Watanabe H et al. (1999) Reresection for local recurrence of rectal tumor. *Surg Today* 29:999–1003
3. Adams DR, Blatchford GJ, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Christensen MA (1999) Use of preoperative ultrasound staging for treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 42:159–66
4. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project (1992) Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10:896–903



5. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project (1994) Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexat in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 12:960–969
6. Ahnen DJ (2000) Gastrointestinal malignancies in inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB (ed) *Inflammatory bowel disease*. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders 379–396
7. Alm T, Licznarski G (1973) The intestinal polyposis. *Clin Gastroenterol* 2:577–602
8. Altmeier WA, Culbertson WR, Schowengerdt C, Hunt J (1971) Nineteen years experience with the one-stage perineal repair of rectal prolapse. *Ann Surg* 6:72–80
9. Amato A, Pescatori M, Buti A (1991) Local recurrence following abdominoperineal excision and anterior resection for rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 34:317–322
10. Arbmán G, Nilsson E, Hallböök O, Sjö Dahl R (1996) Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83:375–379
11. Bärlechner E, Heukrodt B, Anders S (1998) Laparoscopic rectum surgery in carcinoma. *Zentralbl Chir* 123:1164–1168
12. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 224:509–520
13. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ (1997) Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 40:3–10
14. Buess G, Hutterer J, Theiss M, Böbel W, Isselhard W, Pichlmaier H (1984) Das System für die transanale endoskopische Rectumresektion. *Chirurg* 55:677–80
15. Cohen AM, Minsky BD (1990) Aggressive surgical management of locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 33:432–438
16. De Gramont A, Fieger A, Seymour M et al. (1998) A randomized trial on Leucovorin (LV) and 5-Fluorouracil (5-FU) with or without Oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:257
17. Dixon AR, Maxwell WS, Holmes J, Thornton R (1991) Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. *Br J Surg* 78:308–311
18. Dworak O (1989) Number and size of lymphnodes and node metastases in rectal carcinoma. *Surg Endosc* 3:96–99
19. Eisenberg SB, Krabill WG, Lopez MJ (1990) Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 108:779–786
20. Franklin ME Jr, Rosenthal D, Abrego-Medina D et al. (1996) Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results. *Dis Colon Rectum* 39:35–46
21. Friedel G, Pastorino U, Buyse M et al. (1999) Resektion von Lungenmetastasen. Langzeitresultate prognostischer Faktoren auf der Basis von 5206 Fällen – The International Registry of Lung Metastases. *Zentralbl Chir* 124:96–103
22. Gall FP, Tonak J, Altendorf A (1987) Multivisceral resection in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 30:337–341
23. Hallböök O, Johansson K, Sjö Dahl R (1996) Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction. *Br J Surg* 83:389–392
24. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69:613–616
25. Heald RJ (1988) The „holy plane“ of rectal surgery. *J Roy Soc Med* 81:503–508
26. Heald RJ, Maurer CA (1998) Totale mesorektale Exzision beim Rektumkarzinom: Prinzip und Technik. In: Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA, Ulrich B (Hrsg) *Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision*. Karger, Basel, 82–103



27. Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K et al. (1996) Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis of rectal cancer using in the colonic J-pouch: Prospective randomized study for determination of optimum pouch size. *Dis Colon Rectum* 39:986–991
28. Hida J, Yasutomo M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K (1997) 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* 184:584–588
29. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S (1993) Isolated locally recurrent rectal cancer: A review of incidence, presentation and management. *Semin Oncol* 20:506–519
30. Hojo K, Sawada T, Moriya Y (1989) An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 32:128–133
31. Itzbicki JR, Hosch BS, Knoefel WT, Passlick B, Bloechle C, Broelsch CE (1995) Extended resections are beneficial for patients with locally advanced colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 38:1251–1256
32. Jehle, EC (2000) Lokale Therapie beim Rektumkarzinom. Indikation – Ergebnisse. In: *Viszeralchirurgie* 35:400–405
33. Karanjia ND, Schache DJ, North WRS, Heald RJ (1990) ‚Close shave‘ in anterior resection. *Br J Surg* 77: 510–512
34. Köckerling F, Reymond MA, Schneider C et al. (1998) Prospective multicenter study of the quality of oncologic resections in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery for cancer. The Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. *Dis Colon Rectum* 41:963–970
35. Kwok SPY, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AKC (1996) Prospective analyses of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 83: 969–972
36. Lazorthes F, Gamagami R, Chiotasso P et al. (1997) Prospective, randomized study comparing clinical results between small and large colonic J-pouch following coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 40:1409–1413
37. Law WL, Chu KW, Choi HK (2000) Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg* 190:78–83
38. Lorenz M, Staib-Seebler E, Gog C et al. (1999) Die Stellung der regionalen Langzeitchemotherapie bei Lebermetastasen. *Chirurg* 70:141–153
39. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party (MRC2) (1996) Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal carcinoma. *Lancet* 348:1605–1610
40. Mentges B, Buess G, Effinger G, Manncke K, Becker HD (1997) Indications and results of local treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 84:348–351
41. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S (1997) Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 21:729–732
42. Orkin BA, Dozois RR, Beart RW Jr., Patterson DE, Gunderson LL, Ilstrup DM (1989) Extended resection for locally advanced primary adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 32:286–292
43. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L et al. (1998) Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 66: 214–219
44. Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, Rybicki LA, Blackstone EH (1999) Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thora Cardiovasc Surg* 117:66–76
45. Salm R, Lampe H, Bustos A, Matern U (1996) Experience with TEM in Germany. *Endosc surg Allied Technol* 2: 251–254



46. Scheele J, Hossfeld K (1999) Kommentar: Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen. In: Junginger T, Hossfeld DK, Müller RP (Hrsg) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltrakts und der Schilddrüse. Demeter, Stuttgart, 91–99
47. Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ (1995) Total mesorectal excision and local recurrence: A study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 82: 1031–1033
48. Shumate CR, Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Ota DM (1993) Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced primary and recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 71:3690–3696
49. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T (1995) Distal intramural spread in colorectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 76:388–392
50. Vernava AM, Moran M (1992) A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 175:333–336
51. Vogl TJ, Mack MG, Straub R et al. (1997) Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases of colorectal cancer. *Lancet* 350:29–30
52. Wallace HJ, Willett CG, Shellito PC, Coen JJ, Hoover HC (1995) Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. *J Surg Oncol* 60:122–127
53. Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, Cohen SI, Wroblewski DE (1994) Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 220:586–597
54. Weaver ML, Ashton JG, Zemel R (1998) Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin Surg Oncol* 14:163–170
55. Williams NS, Seow-Cheon F (1998) Physiological and functional outcome following ultra-low anterior resection with colon pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 85:1029–1035

Zu Kap. I. F. 3: Adjuvante Chemotherapie kolorektaler Karzinome

1. Hermanek P im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft (Hrsg) (2000) Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. Zuckschwert, München
2. Moertel CG, Fleming T, Mc Donald JS et al. (1990) Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322:352–358
3. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators (1995) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 345:939–944
4. O'Connell M, Laurie JA, Kahn MJ et al. (1998) Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 16:295–300
5. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E et al. (1999) Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes B and C carcinoma of the colon: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-04. *J Clin Oncol* 17:3553–3559
6. QUASAR Collaborative Group (2000) Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. A randomised trial. *Lancet* 355:1588–1596
7. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators (1999) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 17:1356–1363
8. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N et al. (1999) Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes B versus Dukes C colon cancer. Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 17:1349–1355



9. Weiss L, Grundmann E, Torhurst J et al. (1986) Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: An analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150:195–203
10. Liver Infusion Meta-analysis Group (1997) Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. *J Natl Cancer Inst* 89:497–505
11. Rougier P, Sahnoud N, Nitti D et al. (1998) Adjuvant portal vein infusion of fluorouracil and heparin in colorectal cancer. A randomised trial. *Lancet* 351:1677–1681
12. Vermorken JB, Claessen AME, van Tinteren H et al. (1999) Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 353:345–350
13. Harris JE, Ryan L, Hoover HC et al. (2000) Adjuvant specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5483. *J Clin Oncol* 18:148–157
14. Li MC, Ross ST (1976) Chemoprophylaxis for patients with colorectal cancer. Prospective study with five-year follow-up. *JAMA* 28: 2825–2828
15. Wolmark N, Fisher B, Rockette H et al. (1988) Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 80: 30–36
16. Laurie JA, Moertel CG, Flemming TR et al. (1989) Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 7: 1447–1456
17. Moertel CG, Flemming TR, Macdonald JS et al. (1995) Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 13: 2936–2943
18. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L et al. (1994) Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 106: 899–906
19. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ et al. (1997) Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15: 246–250
20. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS et al. (1998) Fluorouracil (FU) and leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five year final report of INT-0089. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 17: 256a
21. Wagman LD, Kemeny MM, Leong L et al. (1990) A prospective evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 8: 1885–1893
22. Lorenz M, Muller HH, Schramm H et al. (1998) Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 228: 756–762
23. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. (1999) Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 341: 2039–2048
24. Ota M, Masui H, Tanaka K et al. (1999) Efficacy of adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy following resection of colorectal liver metastases. *Gan To Kagaku Ryoho* 26: 1698–1701
25. Taylor I, Machin D, Mullee M et al. (1985) A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. *Br J Surg* 72: 359–363

Zu Kap. I. F. 4: Palliative Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen

1. Anonymous (1998) Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16:301–308
2. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 224:509–522



3. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. (1998) Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352:1413–1418
4. De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938–2947
5. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 355:1041–1047
6. Giachetti S, Itzhaki M, Gruia G et al. (1999) Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10:663–669
7. Giachetti S, Perpoint B, Zidani R et al. (2000) Phase III randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:136–147
8. Grothey A, Deschler B, Kroening H et al. (2001) Bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs. weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) in advanced colorectal cancer (CRC). Results of a phase III study. *Proc ASCO* 20:496 (abstr.)
9. Hartmann JT, Köhne C-H, Schmoll H-J et al. (1998) Is continuous 24-hour infusion of 5-fluorouracil and high-dose folinic acid effective in patients with progressive or recurrent colorectal cancer: Results from a phase II study. *Oncology* 55:320–325
10. Hoff P, Ansari R, Batist G et al. (2001) Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized study phase III study. *J Clin Oncol* 19:2282–2292
11. Knight RD, Miller LL, Pirota N et al. (2000) First line irinotecan (C), fluorouracil (F), leucovorin (L) especially improves survival (OS) in metastatic colorectal cancer (MCRC) patients (PT) with favorable prognostic indicators. *Proc ASCO* 19 (abstract)
12. Lorenz M, Müller HH (2000) Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 18:243–254
13. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group (1992) Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 10:904–911
14. Pazdur R, Douillard J.-Y, Skillings J.R. (2002) Multicenter phase III study of UFT and oral leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* (in press)
15. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. (2000) Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 343:905–914
16. Sargent D, Niedzwiecki D, O'Connell M et al. (2001) Recommendation for caution with Irinotecan, fluorouracil and leucovorin for colorectal cancer. *N Eng J Med* 345:144–145
17. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV et al. (1993) Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 306:752–755
18. Schmoll HJ, Köhne CH, Lorenz M et al. (2000) Weekly 24h infusion of high-dose (HD) 5-fluorouracil with or without folinic acid (FA) vs. Bolus 5-FU/FA (NCCTG/Mayo) in advanced colorectal cancer (CRC): A randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. *Proc ASCO* 19:935 (abstr.)
19. The Meta-Analysis Group in Cancer (1996) Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:252–258



20. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E et al. (2001) FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (CRC): Final results of a phase III study. Proc ASCO 20:494 (abstr.)
21. Carmichael J, Popiela T, Radstone D et al. (1999) Randomized comparative study of ORZEL (oral uracil/tegafur (UFT TM) plus leucovorin (LV) versus parenteral 5-fluorouracil (5-FU) plus LV in patients with metastatic colorectal cancer. Proc ASCO 18: 254a (abstract)
22. Glimelius B, Hofmann RN, Graf W et al. (1994) Quality of live during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. Cancer 73: 556–562
23. Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ et al. (ASCO 2003) N9741: Oxaliplatin (Oxal) or CPT–11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT–11 in advanced colorectal cancer (CRC). Updated efficacy and quality of life (QOL) data from an intergroup study (1009)
24. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T et al. (ASCO 2003) Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC (3646)
25. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. (ASCO 2003) Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT–11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC) (1012)

Zu Kap. I. F. 5: Strahlentherapie des Rektumkarzinoms

1. Gray R (1995) Adjuvant radiotherapy: a meta-analysis. Proc Eur Conf Clin Oncol 8: 314
2. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M (2000) Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. JAMA 2000 Aug 23–30; 284(8):1008–1015
3. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S (1995) Prognostic factors of rectum carcinoma-experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. Tumori 81:60–64
4. Gastrointestinal Tumor Study Group (1984) Adjuvant therapy of colon cancer: Results of a prospectively randomized trial. N Engl J Med 310:737–743
5. Gastrointestinal Tumor Study Group (1985) Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 312:1465–1472
6. GITSG (1992) RT and 5-FU with and without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. JCO 10:549–557
7. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA et al. (1991) Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324:709–715
8. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T (1995) Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. J Am Coll Surg 181:335–345
9. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T, van Krieken HJ, Hermans J, Leer JW, van de Velde CJ (1999) Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Eur J Surg 165:410–420
10. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken HJ, Leer JW, van de Velde CJ for the Dutch Colorectal Cancer Group (2001) Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. New Engl J Med 245:639–646
11. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J (1992) Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. J Clin Oncol 10:79–84



12. Rau B, Wust P, Tilly W, Gellermann J, Harder C, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag PM (2000) Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(2):381–391
13. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL (1997) Cancer of the Rectum. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1197–1234
14. Colorectal Cancer Collaborative Group (2001) Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 358:1291–1304.

Zu Kap. I. F. 6: Endoskopische Maßnahmen bei kolorektalen Tumoren

1. BDC-Akademie (1996) Leitlinien der Ileusbehandlung. *Der Chirurg* 1/96:1–12
2. Camunez F et al. (2000) Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metal stents: effectiveness before surgery and palliation. *Radiology* 216:492–497
3. Cole SJ et al. (2000) Endoluminal stenting for relief of colonic obstruction is safe and effective. *Colorectal Disease* 2:282–287
4. Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P (2000) Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy* 51(5):580–585
5. Grund KE (1995) Flexible metal-mesh stents in the colorectum. In: Liermann D (ed) *Stents – State of the Art and Future Developments*. Polyscience Publications Inc., Canada, 246–249
6. Grund KE, Farin G (2000) Clinical Application of Argon Plasma Coagulation in Flexible Endoscopy. In: Tytgat GNJ, Classen M, Waye JD, Nakazawa S (eds) *Practice of Therapeutic Endoscopy – second edition*, Harcourt Publishers Limited, 87–100
7. Law WL et al. (2000) Self-expanding metallic stents in the treatment of colonic obstruction caused by advanced malignancies *Diseases of Colon and Rectum* 43:1522–1527
8. Mainar A et al. (1999) Acute colorectal obstruction: Treatment with self-expandable metallic stents before scheduled surgery – results of a multicenter study. *Radiology* 210:65–69
9. Michaletz PA, Graham DY (1990) Dilatation of colonic stricture. In: Barkin J, O’Phelan CA (eds): *Advanced Therapeutic Endoscopy*. Raven Press, New York, 127–145
10. Rajman I, Siemens M, Marcon N (1995) Use of an Expandable Ultraflex Stent in the Treatment of Malignant Rectal Stricture. *Endoscopy* 27:273–276
11. Repici A et al. (2000) Covered metal stents for management of inoperable malignant colorectal strictures. *Gastrointestinal Endoscopy* 52:735–740
12. Rey JF, Romanczyk T, Greff M (1995) Metal Stents for Palliation of Rectum Carcinoma: a Preliminary Report on 12 Patients. *Endoscopy* 27:501–504
13. Sander R (1991) Lasertherapie gastrointestinaler Tumoren und Stenosen. In: Frühmorgen P (Hrsg) *Diagnostische und therapeutische Endoskopie in der Gastroenterologie*. Springer, Berlin, 306–319
14. Schrimpf U, Mentges D, Grund KE (2001) Endoscopic Treatment of Malignant Colorectal Stenosis. In press for 9th United European Gastroenterology Week (UEGW), Amsterdam
15. Storek D, Grund KE (1992) Möglichkeiten und Grenzen der Lasertherapie beim kolorektalen Karzinom. *Endoskopie Heute* 1:35–40
16. Tan CC, Iftikhar SY, Allan A, Freeman JG (1995) Local effects of colorectal cancer are well palliated by endoscopic laser therapy. *European Journal of Surgical Oncology* 21(6):648–652



II. Analkarzinom

A. Einführung

Der Analkanal reicht vom Beckenboden bis zur Anokutanlinie und ist 3–6 cm lang. Der obere Rand des Kanals wird klinisch durch die palpable obere Grenze der Sphinktermuskulatur und der puborektalen Muskulatur gebildet, der untere Rand entspricht der Anokutanlinie unterhalb des M. sphincter externus. Unterhalb der Anokutanlinie beginnt der Analrand. Die bis Mitte der 80er Jahre von vielen Autoren benutzte Definition, wonach die obere Grenze des Analkanals durch die Linea dentata gebildet wird, sollte nach dem Konsensus der AJCC (American Joint Committee on Cancer) und UICC (Union Internationale Contre le Cancer) nicht mehr verwendet werden (Abb. 1). Tumoren, die unterhalb der Anokutanlinie entstehen, diese nicht überschreiten und nicht den M. sphinkter externus infiltrieren, werden als Hauttumoren des Perineums angesehen und wie solche behandelt (1).

Tumoren des Analkanals sind selten. Bei Frauen wird mit 0,7 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner jährlich gerechnet. Bei Männern liegt die Inzidenz um etwa 50% niedriger. In den USA ist die Inzidenz innerhalb der letzten 20 Jahre deutlich gestiegen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Hämorrhoiden, Fissuren oder Fisteln scheinen das Risiko eines Analkarzinoms nicht zu erhöhen. Dagegen gibt es Hinweise, dass genitale HPV-Infektionen sowie analer Geschlechtsverkehr (insbesondere bei Männern) mit einer erhöhten Inzidenz einhergehen. Genitale Herpes-simplex- und HIV-Infektionen führen allenfalls zu einem geringen Anstieg des Analkarzinomrisikos (1).

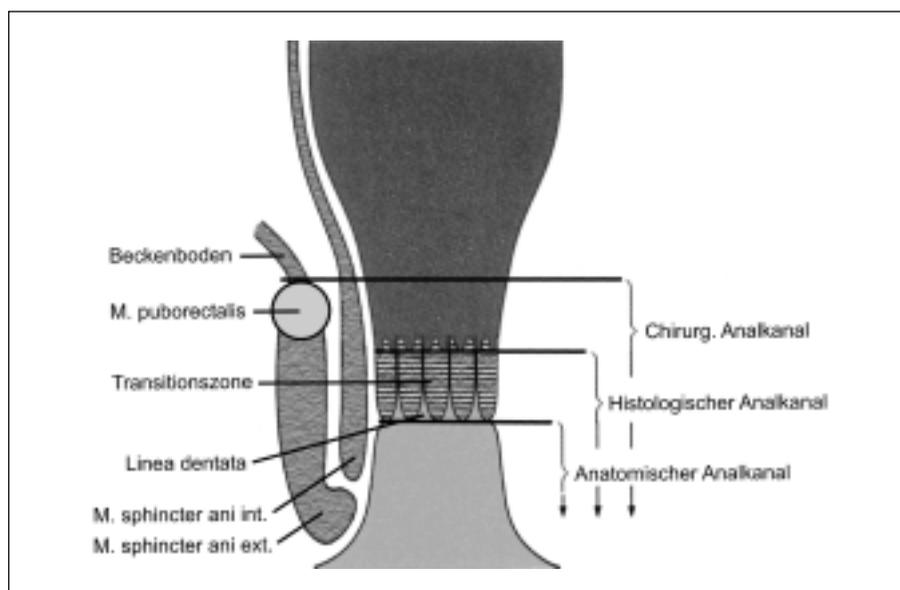


Abb. 1: Anatomie des Analkanals und zugehörige Definitionen



Analkarzinome (Plattenepithelkarzinome) wachsen in der Regel langsam, weisen jedoch ein hohes Potential zur Absiedlung in lokoregionäre Lymphknoten auf. Bereits bei oberflächlichem Wachstum haben etwa 30% und bei tiefer Invasion etwa 60% der Patienten einen Lymphknotenbefall. Tief sitzende Tumoren metastasieren dabei vorwiegend in die inguinalen Lymphknoten, wohingegen hochsitzende Tumoren häufiger in die pararektalen Lymphknoten metastasieren. Hämatogene Metastasen werden zum Zeitpunkt der Diagnose bei ungefähr 10% der Patienten beobachtet, wobei Leber- und Lungenmetastasen am häufigsten zu verzeichnen sind (1).

Klinisch machen sich Analkarzinome häufig durch Blutungen oder Beschwerden bei der Defäkation bemerkbar. Seltener wird über Juckreiz, Ausfluss oder das Gefühl einer verdrängenden Masse berichtet. Schmerzen sind eher ungewöhnlich, können bei einigen Patienten aber ausgeprägt sein. Bei proximal gelegenen Tumoren sind veränderte Stuhlgewohnheiten oder Veränderungen in der Form des Stuhls (Einkerbung, Bleistiftstuhl) oft das einzige Symptom. Bei Destruktion der Sphinktermuskulatur droht die Inkontinenz. Während eine geringgradige Inkontinenz häufig beobachtet wird, sind komplette Inkontinenzen bei weniger als 5% der Patienten zu verzeichnen.

B. Pathologie

1. Topographische Definition

Die Tumoren des Analkanals (vom Oberrand der Puborektalis-Schlinge bis zur Linea anocutanea) sind definiert als von dort ausgehende oder überwiegend dort lokalisierte Tumoren. Die jenseits der Linea anocutanea gelegenen Tumoren des Analkandes werden zu den Tumoren der Haut gezählt.

2. Wachstumstypen

Die Mehrzahl der Karzinome des Analkanals entsteht in der Transitionalzellzone im Bereich der Linea dentata. Knotige submuköse Tumoren werden häufiger im oberen Analkanal, ulzerierte, infiltrierend wachsende Tumoren dagegen häufiger im unteren Analsegment beobachtet.

3. WHO-Klassifikation

Plattenepithelkarzinom des Analkanals: Häufig besteht eine Mischung aus großen verhornenden Tumorzellen und kleinen basaloiden Tumorzellkomplexen, gelegentlich liegt eine tubuläre oder spindelzellige Differenzierung vor. Geringe Verhornung und kleine Tumorzellen sind meist mit einer HPV-Infektion der „high risk“-Subtypen assoziiert. Eine weitere Unterteilung in einen großzelligen/nicht verhornenden/basaloiden oder kloakogenen Subtyp erfolgt nicht.

Karzinome mit ungünstiger Prognose: Plattenepithelkarzinom mit muzinösen Mikrozysten, kleinzelliges anaplastisches Karzinom



Karzinome mit günstiger Prognose: verruköses Karzinom (Riesenkondylom Buschke-Löwenstein)

Adenokarzinom: Zumeist handelt es sich um ein in den Analkanal eingewachsenes Rektumkarzinom oder ein Karzinom der kolorektalen Mukosa oberhalb der Linea dentata. Selten ist es extramukosal (perineal) in anorektalen Fisteln oder (sehr selten) in Analdrüsen entstanden.

Tumoren des Analrandes: Basaliom, Plattenepithelkarzinom, (extramammärer) Morbus Paget des Analrandes (mit einem anderen malignen Tumor, zumeist kolorektalen Adenokarzinom assoziiert, Auftreten auch ohne Zweitneoplasie möglich.)
Andere Tumoren: selten maligne Melanome, maligne Lymphome.

4. Tumorgrading

Das Grading der Plattenepithelkarzinome des Analkanals erfolgt entsprechend den Gradingkriterien der Plattenepithelkarzinome anderer Lokalisation. Das Grading der Adenokarzinome entspricht dem der kolorektalen Karzinome.

5. Tumorausbreitung

Per continuitatem kann der Tumor auf das untere Rektum (bis 7 cm Höhe, zum Teil mit sekundärer Ulzeration) und die Nachbarorgane (zum Beispiel das rektovaginale Septum, Harnblase, Rektum, Prostata und posteriore Urethra) übergreifen, gewöhnlich unter Aussparung der Vulva. Eine lymphatische Tumorausbreitung tritt bei etwa 40% der Patienten auf.

Lymphabflusswege, Lymphknotenstationen: die oberen hämorrhoidalen, die pelvinen (iliacalen und Obturatorius-Lymphknoten) sowie die inguinalen Lymphknoten.

Fernmetastasen: selten und spät.

6. TNM-Klassifikation (2002)

T Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- T2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- T3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
- T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe, zum Beispiel Vagina, Urethra oder Harnblase¹

¹ Eine direkte Infiltration der Rektumwand, der perirektalen Haut oder Subkutis oder der Sphinktermuskulatur allein wird nicht als T4 klassifiziert.



N Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen¹
N1 Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten
N2 Metastase(n) in inguinalen Lymphknoten einer Seite und/oder in Lymphknoten an der A. iliaca interna einer Seite
N3 Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/oder in Lymphknoten an der A. iliaca interna beidseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten

¹ pN0 Regionäre perirektal-pelvine Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten und/oder inguinale Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.

M Fernmetastasen

- MX Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0 Keine Fernmetastasen vorhanden
M1 Fernmetastasen vorhanden

G Histopathologisches Grading

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1 Gut differenziert
G2 Mäßig differenziert
G3 Schlecht differenziert
G4 Undifferenziert

R Residualtumor

- RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0 Kein Residualtumor
R1 Mikroskopischer Residualtumor
R2 Makroskopischer Residualtumor

L Lymphgefäßinvasion

- LX Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0 Keine Lymphgefäßinvasion
L1 Lymphgefäßinvasion

V Venöse Gefäßinvasion

- VX Venöse Gefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
V0 Keine venöse Gefäßinvasion
V1 Venöse Gefäßinvasion



Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium III B	T4	N1	M0
	Jedes T	N2, N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

7. Materialbehandlung, pathologische Diagnostik und Begutachtung

Es gelten die bei den kolorektalen Tumoren dargestellten Empfehlungen. Nach einer Radiochemotherapie kann mit Material, das bei einer Stanzbiopsie gewonnen wurde, zusätzlich eine Bestimmung des Tumor-Regressionsgrades vorgenommen werden (4).

C. Diagnostik

1. Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom

Die initiale Diagnostik umfasst Anamnese, klinische Untersuchung mit Inspektion und digitaler Austastung sowie Beurteilung der Leistenlymphknoten; erweitert wird sie durch die Untersuchung des Analkanals mit einem Spreizspekulum und Proktoskopie. Bei Tumorverdacht erfolgt zur Sicherung eine Totalbiopsie von Läsionen unter 1 cm oder isolierten Schleimhautbefunden. Größere Tumoren (über 1 cm) werden mit Stanz- oder Inzisionsbiopsie untersucht.

Eine biopsische Sicherung sollte auch bei jedem klinisch unklaren Befund vorgenommen werden. Hierzu zählen das chronische Ekzem, die therapierefraktäre Analfissur oder unklare knotige Veränderungen.

2. Prätherapeutische Diagnostik bei gesichertem Analkarzinom

Zur Festlegung des therapeutischen Procedere sollte das TNM-Staging bestimmt werden. Hierfür haben sich die Endosonographie (EUS) für das lokale Staging, die Spiral-Computertomographie (CT) für das Lymphknotenstaging und die Metastasensuche bewährt.



T-Staging

Die Basis des T-Staging bilden neben Inspektion und Palpation die Proktoskopie und die EUS. Bei unklarem Befund oder organüberschreitendem Wachstum und Verdacht auf Infiltration der Nachbarorgane wie Beckenboden, Harnblase, Cervix uteri oder Vagina ist die Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens eine wichtige Ergänzung. Damit können auch entsprechende urologische oder gynäkologische Untersuchungen eingeleitet werden.

N-Staging

Für das lokoregionäre N-Staging ist die Endosonographie ebenfalls grundlegend. Zur Beurteilung von inguinalen und iliakalen Lymphknoten muss allerdings ein Schnittbildverfahren erfolgen, wobei CT oder MRT obligat sind.

M-Staging

Die Basis für posttherapeutische Kontrollen, ob eine Metastasierung der Leber vorliegt oder nicht, bildet die Sonographie. Es ist aber grundsätzlich empfehlenswert, primär auch eine Spiral-CT des Abdomens und des Beckens zu machen, da sowohl die lymphogene als auch die hämatogene Metastasierung in derselben Untersuchung diagnostiziert werden können. Falls fokale Leberläsionen weder mit der CT noch mit der Sonographie hinreichend zu klassifizieren sind, ist eine MRT gegebenenfalls mit leberspezifischen Kontrastmitteln angezeigt. Zum Ausschluss von Lungenmetastasen wird eine Röntgenaufnahme des Thorax gemacht. Bei unklarem Befund wird dann eine Spiral-CT des Thorax, am besten in Kombination mit einer CT des Abdomens und des Beckens angeschlossen.

D. Therapie

1. Radiochemotherapie

Die Therapie der Wahl für die meisten Patienten ist die primäre Radiochemotherapie. Lediglich die Adenokarzinome werden weiterhin primär chirurgisch behandelt – analog zu tief sitzenden Rektumkarzinomen. Eine primär chirurgische Therapie ist bei Plattenepithelkarzinomen und kloakogenen Tumoren dagegen obsolet. Die außerordentliche hohe Sensitivität dieser Tumoren gegenüber einer kombinierten Strahlen- und Chemotherapie wurde in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckt. Nigro (2) verwandte bei einer kleinen Gruppe von Patienten eine niedrig dosierte präoperative Radiochemotherapie (30 Gy + 5-Fluorouracil + Mitomycin C). Ziel war, die nach abdominoperinealer Resektion relativ hohe Lokalrezidivrate von etwa 30% zu senken (3). Bei den ersten sechs behandelten Patienten wurde im Resektat histopathologisch kein Tumor mehr gefunden. Daraufhin beschloss die Arbeitsgruppe, Patienten, die sich 6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie in klinisch kompletter Remission befanden, nicht zu operieren. Die Ergebnisse der ersten 104 Patienten bestätigten, dass auf die primäre Operation verzichtet werden kann. Bei 93% der Patienten war 6 Wochen nach Abschluss der präoperativen Therapie klinisch eine komplette Remission nachzuweisen. Nur 16% der Patienten er-



litten ein Rezidiv des Analkarzinoms. Etwa zwei Drittel der Patienten mit lokalen Rückfällen ließen sich chirurgisch erfolgreich behandeln. Das Gesamtüberleben betrug nach 5 Jahren 76% und das kolostomiefreie Überleben 65%. Das Überleben war damit ebenso gut wie in früheren chirurgischen Serien, nur dass etwa zwei Drittel der Patienten noch eine befriedigende Funktion des Anus besaßen. Auf Grundlage dieser Daten wurde die primäre Radiochemotherapie in den USA 1990 zum Standard erklärt (2).

In Europa wurden ähnlich gute Ergebnisse mit einer alleinigen, allerdings etwas höher dosierten Strahlentherapie erreicht (4, 5), so dass sich die Frage stellte, ob die Chemotherapie notwendig ist. Inzwischen liegen die Ergebnisse von zwei randomisierten Studien vor, die auf eine klare Überlegenheit der Radiochemotherapie (5-FU/Mitomycin C) im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie zumindest bei den weiter fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4 oder N+) hinweisen (6, 7). Bei einer weiteren randomisierten Studie stellte sich heraus, dass 5-FU + Mitomycin C in Kombination mit einer Strahlentherapie effektiver ist als 5-FU alleine (8).

Damit ist das in Abb. 2 dargestellte Behandlungsschema derzeit Standard. Für T1/T2 N0 M0-Tumoren ist der Nutzen der zusätzlichen Chemotherapie allerdings noch umstritten. Bei Kontraindikationen zur Chemotherapie ist die alleinige Bestrahlung der Standard. Lokale chirurgische Maßnahmen beschränken sich auf die Biopsie zur Diagnosesicherung sowie auf die Rettungschirurgie bei einem Lokalrezidiv. Wegen persistierender schwerer Inkontinenz oder Stenose des Analkanals wird nach Radiochemotherapie bei etwa 20% der Patienten eine sekundäre Operation mit Anlage eines Anus präter erforderlich. Eine Biopsie zur histopathologischen Sicherung einer kompletten Remission nach Radiochemotherapie ist nicht indiziert.

2. Chirurgische Therapie

Plattenepithelkarzinom des Analkanals

Bei kleinen oberflächlichen, vorwiegend exophytisch wachsenden Tumoren (unter 2 cm, pT1) kann die operative Exzision als alleinige Maßnahme genügen, sofern keine Lymphknotenmetastasen vorliegen und der Tumor die Linea dentata nicht erreicht hat.

Eine abdomino-perineale Rektumexstirpation ist bei einem trotz Radiochemotherapie persistierenden Tumor oder einem lokalen Rezidiv indiziert. Bei Patienten mit hochgradig stenosierendem Tumor oder mit kompletter Inkontinenz ist die Anlage einer Kolostomie vor Einleitung einer Radiochemotherapie notwendig.

Anorektales Melanom, weitere seltene Tumoren (Adenokarzinom, Leiomyosarkom u.a.)

Hierbei ist die Indikation zur primären Radikaloperation, der abdominoperinealen Rektumexstirpation gegeben.

Tumorrezidive/Karzinom mit Fernmetastasen bei lokoregionärem Rezidiv

Hier besteht ebenfalls die Indikation zur abdominoperinealen Rektumexstirpation.



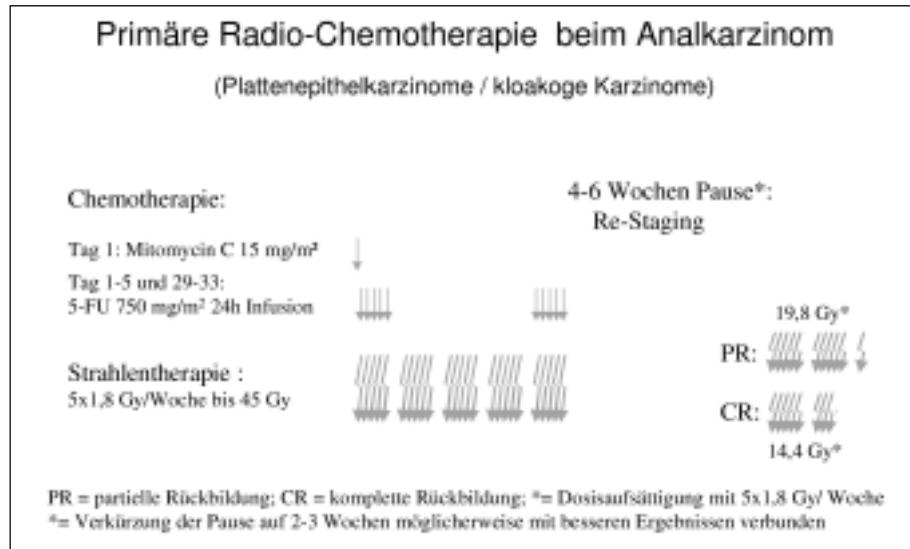


Abb. 2

Isolierte Lungen- oder Lebermetastasen werden nach den allgemeinen Grundsätzen der Metastasen Chirurgie therapiert.

Bei inkurablem **Lokalrezidiv** besteht die Indikation zur vorgeschalteten Kolostomie.

E. Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist das Erfassen posttherapeutischer Komplikationen wie Abszesse, Fisteln oder Stenosen sowie die frühzeitige Diagnose eines Lokalrezidivs, so dass durch Rektumexstirpation nochmals eine Heilung möglich ist. Isolierte Organmetastasen sollten ebenso in kurativer Absicht operiert werden. Im metastasierten Stadium stellt die Chemotherapie mit der Kombination Cisplatin/5-FU eine Option dar.

Da Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Entdeckung des Primärtumors am häufigsten auftreten, sollte die Untersuchungsfrequenz in diesem Zeitraum entsprechend dicht sein.

Nachsorgeempfehlung beim Analkarzinom

Monate	1,5	3	6	9	12	18	24	36	48	60
Anamn. + Untersuch.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Abdomen-Sonographie		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Röntgen-Thorax					x			x		x
Rektoskopie (+Endosonogr.)		x	x	x	x	x	x	x		
MRT oder Spiral-CT			x		x	x	x			



F. Literatur

Zu Kap. II. A: Einführung

1. Cummings BJ (1997) Anal Cancer. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principle and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia, Lippincott, 1511–1524

Zu Kap. II. B: Pathologie

1. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO (1999) Gastrointestinal Pathology. An Atlas and Text. Lippincott-Raven, Philadelphia, Second Edition
2. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) (2000) World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. IARC Press, L Lyon
3. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Forum DKG 1998, 684–687
4. Wagner G, Hermanek P (1995) Organspezifische Tumordokumentation. ADT Tumordokumentation in Klinik und Praxis Band 2. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
5. Hermanek P, Junginger Th, Klimpfinger M, Wagner G, Wittekind Ch (Hrsg) (2002) Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts I. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Springer-Verlag, Berlin
6. Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg) (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer-Verlag, Berlin, 6. Auflage

Zu Kap. II. C: Diagnostik

1. Deutsche Krebsgesellschaft (2000) Interdisziplinäre Leitlinien Analkarzinom. [Ohttp://www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/index.html](http://www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/index.html)
2. Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C (1999) Endoscopic Ultrasonography in Diagnosis, Staging and Follow-Up of Anal Carcinomas. Endoscopy 31(5):359–364
3. Löhnert M, Dohrmann P, Doniec JM (1994) Diagnostik und Therapie des Analkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 119:1701–1705
4. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, Balfe DM, Megibow AJ, Francis IR, Moss AA, Heiken JP, Tempany CM, Aisen AM, Weinreb JC, Gatsonis C, McNeil BJ (1996) CT and MRI Imaging in the Staging of Colorectal Carcinoma: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. Radiology 200(2):443–451

Zu Kap. II. D 1: Radiochemotherapie

1. Cummings BJ (1997) Anal Cancer. In: Perez CA, Brady LW (eds) Principle and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia, Lippincott, 1511–1524
2. Nigro ND (1991) The force of change in the management of squamous-cell cancer of the anal canal. Dis Colon Rectum 34(6):482–486
3. Clark J, Petrelli N, Herrera L, Mittelman A (1986) Epidermoid carcinoma of the anal canal. Cancer 57(2):400–406
4. Papillon J, Montbarbon JF (1987) Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. Dis Colon Rectum 30(5):324–333
5. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, Wibault P, Kac J, Rougier P et al. (1985) Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. Radiother Oncol 3(2):145–150



6. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research (1996) Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 348(9034):1049–1054
7. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG et al. (1997) Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15(5):2040–2049
8. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S et al. (1996) Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14(9):2527–2539

Zu Kap. II. D. 2: Chirurgische Therapie

1. Deutsche Krebsgesellschaft (1998) Diagnostische und therapeutische Standards in der dermatologischen Onkologie. In: Garbe C (Hrsg) Zuckschwerdt, München/Bern/Wien/New York
2. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party (1996) Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 348:1049–1054



III. Rehabilitation und Hilfsangebote

„Aufgabe der Rehabilitation des onkologischen Patienten ist die Wiedererlangung des körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens, wodurch es dem Kranken ermöglicht wird, eine notwendigerweise verbliebene Behinderung zu akzeptieren und sein Leben eigengestalterisch zu führen“ (Aulbert, 1985).

Rehabilitation ist danach nicht auf einen umschriebenen Zeitraum beschränkt, sondern als fortlaufender Prozess mit wechselnden Anforderungen zu betrachten.

Erfahrungsgemäß lässt sich sagen, dass Veränderungen sowohl im somatischen als auch im psychosozialen Bereich in den ersten zwei Jahren nach Abschluss der Therapie mit der stärksten Dynamik ablaufen.

1. Medizinische Rehabilitation

Während in der Therapie des Kolonkarzinoms selten Komplikationen wie Anastomosen-Stenose oder Wundheilungsstörung auftreten, sind Probleme beim Rektum- und Analkarzinom deutlich häufiger zu erwarten.

Bei kontinenzerhaltender Therapie können wegen Verlusts der Reservoirfunktion des Darmes zunächst häufige Stuhlentleerungen bis hin zu wässrigen Diarrhöen auftreten, insbesondere wenn prä- oder postoperativ eine Radiatio oder Chemoradiatio stattgefunden hat. Durch die enge Nachbarschaft zu Genitalorganen und Harnableitung können sich Fisteln zu Vagina und Blase ausbilden. Nervenstörungen können zu vorübergehenden oder bleibenden Störungen der Schließmuskelfunktion von Darm und Harnblase führen. Schwierig sind Störungen der Sexualität einzuschätzen, da sie auf einem sensiblen Zusammenspiel vieler Einflüsse – Libido, psychische Potenz, Begleiterkrankungen, Erwartungshaltung oder Stress – basieren. Dabei wird der neurogenen Potenzstörung subjektiv ein hoher Stellenwert beigemessen, der objektiver Überprüfung nicht standhält.

Derbe Anastomosen- oder distale Ureterenstenosen sind Spätkomplikationen vor allem nach kombinierter Behandlung mit Operation und (Chemo-)Radiatio; differentialdiagnostisch sind sie oft schwierig gegen Rezidive abzugrenzen. Ebenso sind Probleme mit dem Stoma, wie Passagestörung durch Retraktion des Stomas, durch Siphonbildung oder parastomale Herniation eher im späteren Verlauf zu erwarten. Bei einem Teil dieser mechanischen Veränderungen ist eine Operation unumgänglich, bei einem anderen Teil reicht eine interventionelle Behandlung aus.

Inkontinenzbeschwerden ebenso wie Sexualstörungen sind tabuisiert und müssen gezielt erfragt werden. Umso dankbarer sind die Patienten, wenn ihnen Beratung und konservative Therapien angeboten werden, die oft die Symptome bessern, zum Beispiel Biofeedback, Beckenbodengymnastik, Medikamente oder psychotherapeutische Gespräche.

2. Psychosoziale Rehabilitation

Angst vor einem Rezidiv, Depressivität, Abkapselung von Familie und Freunden, Partnerschaftskonflikte oder Aggressivität sind häufige psychische Reaktionen auf eine Krebserkrankung.



Spezielle psychische Belastungen bei Patienten mit kolorektalen Tumoren sind:

- massiv verändertes Körperbild
- Kontrollverlust
- Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität.

Die Reaktionen auf diese Schwierigkeiten treten bei den einzelnen Patienten zu je unterschiedlichem Zeitpunkt auf, sind verschieden stark ausgeprägt und bedürfen daher individueller Hilfe und ausgesuchter Ansprechpartner.

3. Berufliche Rehabilitation

Dem Motto „Berufliche Rehabilitation vor Berentung“ liegt die Erfahrung zugrunde, dass die Rückkehr in die Berufstätigkeit das Selbstwertgefühl steigert und einen wichtigen stabilisierenden Faktor beim „Leben mit der Krebserkrankung“ darstellt. 25–30% der Patienten mit kolorektalem Karzinom stehen im erwerbsfähigen Alter.

Verschiedene Optionen wie stufenweise (stundenweise) Wiedereingliederung, innerbetriebliche Umbesetzung, berufliche Weiterbildung sollen dazu beitragen, den Arbeitsplatz in der Firma zu erhalten. Eine Umschulung muss dann in Erwägung gezogen werden, wenn durch bleibende Behinderung die Berufsausübung nicht mehr möglich ist, etwa bei Stomapatienten, die eine schwere körperliche Tätigkeit ausgeübt haben.

4. Zugang zu Rehabilitationsmaßnahmen und sonstigen Sozialleistungen

Die Rehabilitation ist vom Gesetzgeber als sozialer Anspruch definiert worden.

Auskünfte über Art und Umfang von Sozialleistungen – seien es Anschlussheilbehandlung (AHB), Krankengymnastik, Übergangsgelder oder auch Haushaltshilfen – geben die Sozialleistungsträger, zum Beispiel Krankenkassen, Rentenversicherungsanstalten (LVA, BfA), Sozialamt, Arbeitsamt oder Versorgungsamt.

Die Anschlussheilbehandlung erfolgt direkt nach dem Aufenthalt im Krankenhaus, wobei der Aufnahmeantrag noch dort gestellt wird. Bei der Antragstellung helfen die Kliniksozialdienste. Maximal drei Wochen beträgt in der Regel die Frist zwischen der Entlassung aus dem Krankenhaus und der Aufnahme in die Reha-Klinik. Falls der Patient nach langem Krankenhausaufenthalt einen weiteren Klinikaufenthalt ablehnt, kann er auch ambulante Reha-Maßnahmen in Anspruch nehmen. Haben diese nicht den gewünschten Erfolg, hat er wiederum innerhalb eines Jahres die Möglichkeit, eine stationäre Behandlung in einer Rehabilitationsklinik zu beantragen, wobei dieser Antrag als so genanntes Heilverfahren vom Hausarzt gestellt wird.

5. Praktische Hinweise und weitere Informationen für Patienten

Anale Inkontinenz-Sprechstunde: Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie Tübingen: PD Dr. Zittel, Dr. Kreis. Anmeldung (Frau Stabenow): Tel. 07071/29-86683 (Sprechzeiten Mo 10–12 und Mi/Do 12–13 Uhr)



Stomasprechstunde: Sr. E. Nanning-Baum, Sr. E. Bertram, Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie Tübingen. Anmeldung: Tel. 07071/29-85046

Harninkontinenz-Sprechstunde:

- Universitätsklinik für Urologie: Dr. Zumbrägel, Dr. Schäfer. Anmeldung über Ambulanz: 07071/29-86565
- Universitäts-Frauenklinik: Dr. Zubke, Anmeldung über Ambulanz: 07071/29-82211

Chirurgische Tumornachsorge-Ambulanz: Dr. K. Keller-Matschke, Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie Tübingen. Anmeldung: Tel. 07071/29-85583

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe hereditäre Karzinome des Gastrointestinaltraktes

Seit dem Jahr 2002 besteht am Universitätsklinikum Tübingen eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit vererbten Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, also vor allem HNPCC- und FAP-Erkrankungen, koordiniert. In dieser Arbeitsgruppe sind vertreten: die Klinik für Allgemeine Chirurgie, die Abteilung Gastroenterologie und die Abteilung Hämatologie der Medizinischen Klinik, das Institut für Humangenetik, das Institut für Pathologie, die Frauenklinik, die Klinik für Radioonkologie und das Zentrum für Gastrointestinale Onkologie.

Die beteiligten Kliniken bieten bei Verdacht auf eine FAP oder eines HNPCC-assoziierten Karzinoms die klinische und humangenetische Beratung, die klinische und molekularbiologische Diagnostik, die Therapie auch im Rahmen von Studien (siehe Kapitel IV) und die Nachsorge an. Direkter Ansprechpartner am Klinikum ist das Zentrum für Gastrointestinale Onkologie (Tel. 07071/29-82121), das die Betreuung der Patienten mit hereditären Karzinomen koordiniert.

Psychoonkologischer Dienst (POD) des Interdisziplinären Tumorzentrum Tübingen

Der Psychoonkologische Dienst des Tumorzentrum bietet für Tumorpatienten des Universitätsklinikums bei klinisch relevanten psychischen Befindlichkeitsstörungen Beratung und gegebenenfalls psychotherapeutische Hilfe an. Ziel ist die Krankheitsbewältigung. Unter Tel. 07071/29-87053 oder -87054 können Patienten vormittags telefonisch Termine vereinbaren.

Wer psychoonkologische Unterstützung außerhalb der Region des ITZ sucht, wende sich bitte an die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie (dapo e.V.); Geschäftsstelle: Johannisstr. 37/38, 49074 Osnabrück. Ansprechpartnerin: Gisela Einhoff, Tel. 0541/1818086. E-Mail: dapo-ev@t-online.de. Internet: www.dapo-ev.de

„Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerstkranker und Sterbender ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das „Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker“, das vom ITZ mitgetragen wird, hilft



dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung. Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Tel. 07071/206-111.

Informationen zu weiteren Einrichtungen für die Betreuung Schwerstkranker und Sterbender finden sich im „Hospiz- und Palliativführer“, MediMedia Verlag, Neu-Isenburg.

Selbsthilfe

Hilfe zur Selbsthilfe für Menschen mit einem Tumor des Darms oder Darmausgangs bietet zum Beispiel die Deutsche ILCO e.V. Beim Bundesverband in Freising oder auf den Internetseiten der ILCO kann man wohnortnah Selbsthilfegruppen in Erfahrung bringen.

Deutsche ILCO e.V.

Landshuter Str. 30, 85356 Freising

Postfach 1265, 85312 Freising

Tel.: 08161/934301, 934302

Fax: 08161/934304

E-Mail: info@ilco.de

Internet: www.ilco.de

Weitere regionale und überregionale Ansprechpartner können auch über den telefonischen Krebsinformationsdienst (KID) in Heidelberg, Tel. 06221/410121, den Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Tel. 0711/848-2691 und die Krebsgesellschaften und -verbände der Länder in Erfahrung gebracht werden.

Ausführliche Adressen- und Linklisten finden sich außerdem auf den Internetseiten des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen unter:

www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzpat.html

Broschüren für Patienten

In der Reihe „Die blauen Ratgeber“, hrsg. von der Deutschen Krebshilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn, Tel. 0228/729900, sind Broschüren zu unterschiedlichen Themen erhältlich:

- Darmkrebs
- Sozialleistungen
- Ernährung bei Krebs u.v.a.

Die Broschüren können auch auf den Seiten der Deutschen Krebshilfe unter www.krebshilfe.de gelesen und heruntergeladen werden.



6. Literatur

1. Hermanek P (Hrsg) (2000) Deutsche Krebsgesellschaft, Qualitätssicherung in der Onkologie. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie 2000, 2. Auflage. Zuckschwerdt, München/Bern/Wien/New York
2. Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zur Therapie des Kolonkarzinoms (1997) Forum DKG 12: 285–291
3. Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zur Therapie des Rektumkarzinoms (1997) Forum DKG 12: 292–297
4. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft zur onkologischen Rehabilitation (1998) Forum DKG 13: 398–403
5. Winkler R, Kruck P (2000) Rehabilitation von Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Onkologie 6: 28–35



IV. Studien

Die Koordination der Studien über Tumoren im GI-Bereich erfolgt über das Zentrum für Gastrointestinale Onkologie (ZGO) am Interdisziplinären Tumorzentrum Tübingen.

Koordinierender Arzt: Dr. Burkart, Tel. 07071/29-82122

Sekretariat: Frau Berger, Tel. 07071/29-82121

Homepage: www.zgo-tuebingen.de

Kolonkarzinom: adjuvante Situation

PETACC-2: Vergleich der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie mit Bolus 5-Fluorouracil und Folsäure (Mayo-Schema) versus kontinuierlich verabreichtem 5-Fluorouracil und Folsäure (AIO- oder De-Gramont-Schema) bei Patienten nach R0-Resektion eines Kolonkarzinoms im UICC-Stadium III (Tx N+ M0).

Ansprechpartner am Universitätsklinikum Tübingen:

Prof. Dr. Bokemeyer, PD Dr. Hartmann (Abt. II Medizinische Klinik), Studiensekretariat Tel. 07071/29-82795

Rektumkarzinom: neoadjuvante Situation

Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Capecitabin und Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (Stadium II und III). Phase-II-Studie.

Ansprechpartner am Universitätsklinikum Tübingen:

Prof. Dr. Budach, Dr. Hehr (Klinik für Radioonkologie),
Tel. 07071/29-85978

Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen: adjuvante und neoadjuvante Situation

Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie kurativ resektabler Lebermetastasen (EORTC/40983).

Zweiarmige randomisierte Phase-III-Studie. Die Studie überprüft, ob durch eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folsäure vor und nach Operation der Lebermetastasen die Anzahl der Rezidive und das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Operation verbessert werden kann.

Koordination am Universitätsklinikum Tübingen:

Prof. Dr. Bokemeyer (Medizinische Klinik Abt. II)

Dr. Burkart (Zentrum für Gastrointestinale Onkologie)

Tel. 07071/29-82121

Lebermetastasen kolorektaler Karzinome: palliative Situation

Chemotherapie und Radiofrequenzablation bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen (einarmige Phase-II-Studie).

Die Studie überprüft die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Chemotherapie und Radiofrequenzablation bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen kolorektaler Primärtumore.



Ansprechpartner am Universitätsklinikum:
Dr. Burkart (Zentrum für Gastrointestinale Onkologie)
Tel. 07071/29-82121,
PD Dr. Pereira (Klinik für Radiologische Diagnostik)
Tel. 07071/29-83973,
Dr. Raible (Abt. I, Medizinische Klinik)
Tel. 07071/29-82712

Kolon- und Rektumkarzinom: palliative Situation

Studien sind derzeit in Planung.

Prophylaktische Chirurgie bei HNPCC-assoziierten kolorektalen Karzinomen

Prospektive randomisierte Studie zum Vergleich einer prophylaktisch erweiterten Kolektomie versus einer onkologischen Resektion bei Patienten mit HNPCC-Anlage und Kolon- oder Rektumkarzinomen

Ansprechpartner am Universitätsklinikum:
PD Dr. Zittel (Klinik für Allgemeine Chirurgie)
Tel. 07071/29-86611
Dr. Burkart (Zentrum für Gastrointestinale Onkologie)
Tel. 07071/29-82121

CAPP2-Studie – Concerted Action Polyp Prevention

Vierarmige, prospektive, randomisierte Studie bei Personen mit HNPCC-Anlage. Es soll untersucht werden, ob eine prophylaktische Behandlung mit Aspirin und nicht verdaulicher Stärke das Auftreten von kolorektalen Karzinomen, Kolonpolypen und HNPCC-assoziierten Karzinomen beeinflusst.

Ansprechpartner am Universitätsklinikum:
Dr. Burkart (Zentrum für Gastrointestinale Onkologie)
Tel. 07071/29-82121

Eine aktuelle Übersicht über die Studien mit Kurzprotokollen ist über die Homepage des ZGO www.zgo-tuebingen.de abrufbar.

Weitere Informationen über die Studien erhalten Sie über die Homepages der Abteilungen:

Abt. Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie:
GCP – Studienzentrale der Abt. II Hämatologie und Onkologie
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen
Tel. 07071/29-80600
Fax: 07071/29-5651

Homepage: www.med-onk.de

Abteilung für Radioonkologie:
<http://www.facharztnetz.de/strahlenhome/index.html>

Unter www.studien.de informiert die Deutsche Krebsgesellschaft über bundesweit und international aktive klinische Studien für diese Tumoren.



V. ICD 10 Codes

Version 2.0 (ICD-10-SGB-V)

Dünndarm

- C17.- Bösartige Neubildung des Dünndarms
- C17.0 Duodenum
- C17.1 Jejunum
- C17.2 Ileum Exkl.: Ileozäkalklappe [Bauhin] (C18.0)
- C17.3 Meckel-Divertikel
- C17.8 Dünndarm, mehrere Teilbereiche überlappend
- C17.9 Dünndarm, nicht näher bezeichnet

Dickdarm

- C18.- Bösartige Neubildung des Dickdarms
- C18.0 Zäkum, Ileozäkalklappe [Bauhin]
- C18.1 Appendix vermiformis
- C18.2 Colon ascendens
- C18.3 Flexura Coli dextra [hepatica]
- C18.4 Colon transversum
- C18.5 Flexura Coli sinistra [lienalis]
- C18.6 Colon descendens
- C18.7 Colon sigmoideum, Sigma (Flexur), Exkl.: Rektosigmoid, Übergang (C19)
- C18.8 Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend
- C18.9 Kolon, nicht näher bezeichnet, Dickdarm o.n.A.

Rektosigmoid

- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
Kolon mit Rektum, Übergang vom Rektum zum Colon sigmoideum
- C20 Bösartige Neubildung am Rektum
Ampulla recti

Anus und Analkanal

- C21.- Bösartige Neubildung des Anus und Analkanals
- C21.0 Anus, nicht näher bezeichnet
Exkl.: Anus: Haut (C43.5, C44.5)
Rand (-Gebiet) (C43.5, C44.5)
Perianalhaut (C43.5, C44.5)
- C21.1 Analkanal, Sphincter ani
- C21.2 Kloakenregion
- C21.8 Rektum-Anus-Analkanal: mehrere Teilbereiche überlappend, anorektaler Übergang, Anorektum, Rektum-Anus-Analkanal, deren Ursprungsort nicht unter den Kategorien C20–C21.2 klassifiziert werden kann



Metastasen

Lymphknotenmetastasen (Exkl.: Bösartige Neubildung der Lymphknoten, als primär bezeichnet (C81–C87, C96.-))

- C77.0 Kopf, Gesicht, Hals, Supraklavikulär
- C77.1 Intrathorakal
- C77.2 Intraabdominal
- C77.3 Axilläre, obere Extremität, pectoral
- C77.4 Inguinal, untere Extremität
- C77.5 Intrapelvin
- C77.8 mehrere Regionen
- C77.9 nicht näher bezeichnet

Organmetastasen

- C78.- der Atmungs- und Verdauungsorgane
- C78.0 Lunge
- C78.1 Mediastinum
- C78.2 Pleura
- C78.3 sonstige und nicht näher bezeichnete Atmungsorgane
- C78.4 Dünndarm
- C78.5 Dickdarm, Rektum
- C78.6 Retroperitoneum, Peritoneum, Aszites durch bösartige Neubildung o.n.A.
- C78.7 Leber
- C78.8 sonstige und nicht näher bezeichnete Verdauungsorgane

Sonstige Metastasenlokalisationen

- C79.0 Niere, Nierenbecken
- C79.1 Harnblase, nicht näher bezeichnete Harnorgane
- C79.2 Haut
- C79.3 Gehirn, Hirnhäute
- C79.4 sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Nervensystems
- C79.5 Knochen, Knochenmark
- C79.6 Ovar
- C79.7 Nebenniere
- C79.8 sonstige näher bezeichnete Lokalisationen
- C79.81 Brustdrüse (Exkl.: Haut der Brustdrüse [C79.2])
- C79.82 Genitalorgane
- C79.88 sonstige näher bezeichnete Lokalisationen



VI. Mitglieder der Arbeitsgruppe

- Dr. med. Ulrich Abele, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Abt. Innere Medizin, 73760 Ostfildern-Ruit
- Dr. med. Patrick Beck, Städtisches Krankenhaus Sindelfingen, Abt. Innere Medizin, 71065 Sindelfingen
- Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen
- Dr. med. Ekkehard Brand, Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Chirurgische Klinik, 73760 Ostfildern-Ruit
- Prof. Dr. med. Wilfried Budach, Universitätsklinik für Radioonkologie, Abteilung Radioonkologie, 72076 Tübingen
- Dr. med. Michael Buntrock, Kreiskrankenhaus Böblingen, Chirurgische Klinik, 71032 Böblingen
- Dr. med. Christof Burkart, Zentrum für Gastrointestinale Onkologie am ITZ, 72076 Tübingen
- Dr. med. Robert Eckert, Städtische Kliniken Esslingen, Klinik für Innere Medizin, FB Gastroenterologie, 73730 Esslingen
- Dr. med. Horst Eisold, Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, 72116 Mössingen
- Dr. med. Annette Greschniok, Pathologische Gemeinschaftspraxis Greschniok/Ruck, 71229 Leonberg
- Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund, Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie, Chirurgische Endoskopie, 72076 Tübingen
- Dr. med. Eberhard Günther, Klinikum am Steinenberg, Medizinische Klinik, 72764 Reutlingen
- Priv. Doz. Dr. med. Jörg T. Hartmann, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, 72076 Tübingen
- Dr. med. Stefan Hiller, Katharinenhospital, Klinik für Onkologie, 70174 Stuttgart
- Prof. Dr. med. Bernhard Jakober, Internist, Gastroenterologie, Endokrinologie, 72072 Tübingen
- Prof. Dr. med. Ekkehard C. Jehle (Sprecher der Arbeitsgruppe), vormals Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie, 72076 Tübingen, jetzt Oberschwabenklinik, 88191 Ravensburg
- Dr. med. Karin Keller-Matschke (Koordinierende ITZ-Ärztin), Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie, Chirurgische Nachsorgeambulanz, 72076 Tübingen
- Dr. med. Bodo Klump, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin I, 72076 Tübingen
- Prof. Dr. med. Hans-G. Mergenthaler, Katharinenhospital, Klinik für Onkologie, 70174 Stuttgart
- Dr. med. Oliver Nehls, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin I, 72076 Tübingen
- Dr. med. Axel Ohmenhäuser, Kreiskrankenhaus Böblingen, Medizinische Klinik, 71032 Böblingen
- Dr. med. Jürgen Schäfer, Radiologische Universitätsklinik, Abt. Radiologische Diagnostik, 72076 Tübingen
- Prof. Dr. med. E. F. Stange, Robert-Bosch-Krankenhaus, Abt. Innere Medizin I, 70376 Stuttgart
- Dr. med. Petra Steinebrunner, Kreisklinik Albstadt-Ebingen, Chirurgische Abteilung, 72458 Albstadt
- Prof. Dr. med. Bertold Steinke, Gesundheitszentren Landkreis Rottweil GmbH, Innere Medizin, 78628 Rottweil
- Dr. med. Steffen Vetter, Kreisklinik Albstadt-Ebingen, Chirurgische Abteilung, 72458 Albstadt
- Dr. med. Peter Waidelich, Klinikum am Steinenberg, Medizinische Klinik, 72764 Reutlingen
- Dr. med. Ziad Zeidan, Städtische Kliniken Esslingen, Chirurgische Abteilung, 73730 Esslingen

