



Colorektal

1. Aktuelle Entwicklungen

Innerhalb der letzten Jahrzehnte hat die Häufigkeit von Dickdarmkrebs in Europa deutlich zugenommen. Jährlich kommt es in Österreich laut Statistik Austria zu 4.600 bis 5.000 Neuerkrankungen. Damit stellt Dickdarmkrebs die zweithäufigste Todesursache dar. Das Risiko ist für Männer höher als für Frauen. Bei der Sterblichkeit zeigt sich ein sinkendes Risiko für beide Geschlechter. Da dieser Trend von 1988 bis ins Jahr 2008 zu verzeichnen ist, liegt der Schluss nahe, dass dies die ersten Auswirkungen der Früherkennung und der Entfernung gutartiger Adenome sind. Im Jahr 2008 sind österreichweit 2.266 Menschen an Dick- und Enddarmkrebs verstorben, wobei ein deutliches Ost-Westgefälle zu verzeichnen ist. (Tab.1)

Durch die zunehmende Überalterung der Patienten kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Erkrankungen jenseits des 65. Lebensjahres; mehr als 70 Prozent der Patienten sind über 65 Jahre. Dies bedeutet eine Zunahme der Komorbiditäten wie Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes oder anderer Risikofaktoren.

Das colorektale Karzinom gehört zu den Malignom-Entitäten, die durch flächendeckende Screeninguntersuchungen in einem Vorstadium erkannt werden könnte und so die Prognose deutlich verbessert werden. In Österreich besteht die Möglichkeit der Basiskolonoskopie ab dem 50. Lebensjahr. Die Daten der „National Polyp Study“ konnten zeigen, dass durch Kolonoskopie mit Polypektomie die Darmkrebshäufigkeit um 76 bis 90 Prozent gesenkt werden könnte. Eine Tatsache, die nicht nur viel menschliches Leid verhindern

karzinom

Im Rahmen der „National Polyp Study“ konnte gezeigt werden, dass durch die Kolonoskopie mit Polypektomie die Darmkrebshäufigkeit um 76 bis 90 Prozent gesenkt werden könnte. Darüber hinaus sind bei einer elektiven Operation die onkologischen Ergebnisse deutlich besser als bei ungeplanten Operationen wegen eines Ileus; besonders bei Personen über dem 80. Lebensjahr. **Von Béla Teleky***

sollte auf jeden Fall in der histologischen Zusammenfassung des pathologischen Berichts angeführt werden. (Tab.2)

Zur stadiengerechten Therapiestratifizierung von Patienten mit Darmkrebs wird die UICC-Klassifikation herangezogen, die genauere Subtypen unterscheidet als das Dukes-System. (Tab.3)

Erbliches Colonkarzinom

Bei etwa zehn Prozent der Fälle besteht eine genetisch familiäre Belastung, wobei man zwei Krankheitsbilder unterscheidet:

- familiäre adenomatöse Polyposis (FAP): circa ein Prozent aller familiären colorektalen Karzinome;
- hereditäres nonpolypöses Colonkarzinom (HNPCC): rund zehn Prozent aller genetisch bedingten Karzinome. Bei diesen Patienten besteht eine familiäre Häufung und ein frühes Erkrankungsalter meist vor dem 40. Lebensjahr.

Die FAP wird durch Mutation des APC-Tumorsuppressor-Gens hervorgerufen. Die HNPCC geht mit einer Mikrosatelliten- ▶▶

könnte sondern auch aus ökonomischen Gründen von größter Relevanz ist.

Die Behandlung des colorektalen Karzinoms hat in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht. Die mediane Überlebensdauer in metastasiertem Stadium liegt seit Einführung der Kombinationschemotherapien mit Antikörpern bei 30 Monaten. (Abb.1)

tation von Forschungsdaten. Das TNM-System der UICC wurde zum siebten Mal überarbeitet, wobei sich einige Veränderungen der Zuordnung der Dukes-Stadien ergeben haben. Gerade im Stadium B wurde eine genaue Unterteilung der Tumorgöße (T3, T4) vorgenommen und die entsprechende Infiltrationstiefe verändert. Neben dem Tumorstadium ist das Grading von prognostischer Bedeutung und

2. Krankheitsbilder

Das Colonkarzinom und das Rektumkarzinom werden zwar meist gemeinsam abgehandelt, müssen aber in ihren Krankheitsbildern, in der Diagnostik und der Therapie deutlich unterschieden werden. Nach internationaler Definition ist der Übergang vom Colon zum Rektum an der peritonealen Umschlagsfalte festgelegt. Das Rektum misst von der Linea dentata etwa 16 Zentimeter nach oral und wird in drei Drittel unterteilt.

Noch immer gilt das TNM-System als Leitlinie zur Behandlung und zur Interpre-

Dickdarm und Enddarm (C18-C21)

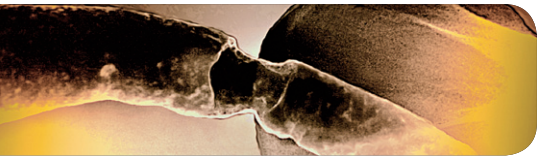
Krebsinzidenz nach Stadium, Jahresdurchschnitt (2006/2008)

Tumorstadien in %	Insgesamt ¹⁾		
Insgesamt	100,0	100,0	100,0
Gareinoma in Situ	5,0	5,8	4,0
Lokalisiert	19,2	20,1	18,0
Regionalisiert	38,7	38,2	39,4
Disseminiert	14,4	14,9	13,8
Unbekannt	15,3	14,9	15,9
DCO-Fälle ^(*)	7,4	6,3	8,9

0: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 08.09.2010). Erstellt am: 18.10.2010.

1) Maligne in-situ und invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle.- 2) DCO = Death Certificate Only.

Tab. 1



Bösartige Neubildungen des Darms

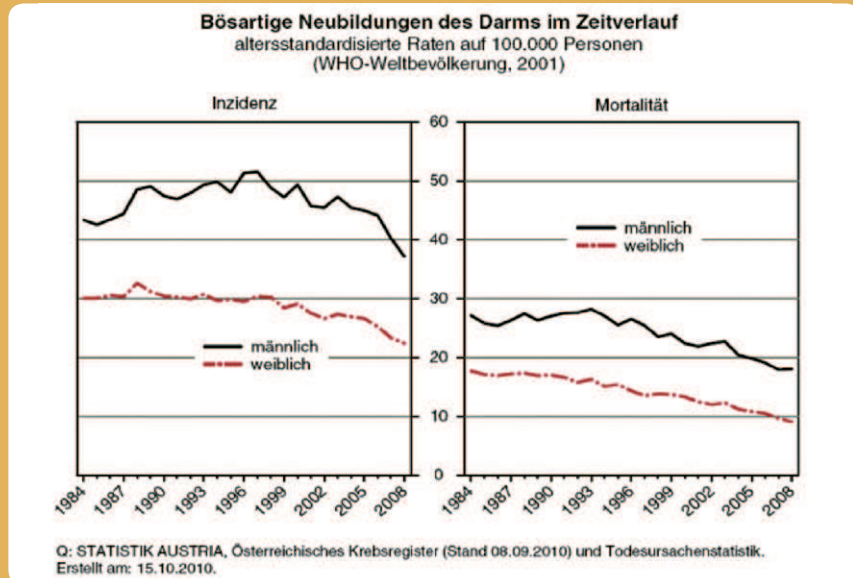


Abb. 1

► Instabilität (MSI) einher, welche durch Mutationen der DNS-Reparatur-Gene MLH1, MSH2 und MSH6 ausgelöst wird. Eine Genanalyse sollte nach entsprechender Aufklärung bei Patienten nach den Amsterdam II-Kriterien und Bethesda-Kriterien erfüllt sind.

Amsterdam II-Kriterien

(alle Kriterien müssen erfüllt sein)

- Mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolorektum, Hepatobiliär)
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen Betroffenen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose colorektales Karzinom vor dem 50. Lebensjahr.

Bethesda-Kriterien (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein)

- positive Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien
- synchrone oder metachrone colorektale Karzinome oder HNPCC-assoziierte Tumorerkrankungen (ableitende Harnwege, Dünndarm, Magen, Ovar, Mamma, ZNS, Haut)
- zwei betroffene Familienmitglieder mit colorektalem Karzinom (erstgradig verwandt) und/oder HNPCC-assoziierte Tumorerkrankung (einer < 45 Jahre) und/oder colorektalem Adenom vor dem 40. Lebensjahr
- Kolon- oder Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- Colorektales Adenom vor dem 40. Lebensjahr
- undifferenzierte rechtsseitige colorektale Karzinome vor dem 45. Lebensjahr
- histopathologische Kriterien: muzinös/siegelringzellig, entzündliches Infiltrat

Patienten mit FAP sollten prophylaktisch einer Proktokolektomie unterzogen werden. Bei Patienten mit einer HNPCC sollten die Vorsorgeuntersuchungen ab dem 25. Lebensjahr jährlich durchgeführt werden.



TNM Kolonkarzinome

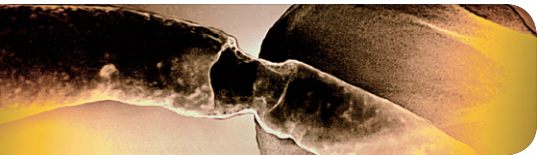
TNM Kolonkarzinome

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die M. propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
Nx	Benachbarte (regionäre) Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	Kein Anhalt für benachbarte Lymphknotenmetastasen (mindestens 12 Lymphknoten wurden untersucht)
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen treten am häufigsten in Leber, Lunge und Lymphknoten, seltener im Gehirn und im Skelett auf.

Grading

Gx	Präparat feingeweblich nicht beurteilbar
G1	Hochdifferenzierter Tumor
G2	Mäßig differenzierter Tumor
G3	Schlecht differenzierter/undifferenzierter Tumor

Tab. 2



» 3. Wichtigste Symptome

Die Beschwerdebilder beim colorektalen Karzinom sind sehr unterschiedlich. Änderungen der Stuhlgewohnheiten mit Wechsel von Obstipation und Diarrhöen führen viel Patienten zum Hausarzt. Aber auch Zeichen der Anämie wie Leistungsminderung, Blässe, bei älteren Patienten können zum Beispiel auch Synkopen ein erstes Warnzeichen sein. Der Ileus als Akutereignis, gefolgt von einer Notoperation, findet sich in großen Serien bei 14,2 Prozent der Patientenpopulation.

Die onkologischen Ergebnisse sind bei elektiver Operation deutlich besser als bei ungeplanten Operationen wegen Darmverschluss, welche mit einer hohen Rate an Mortalität und Morbidität belastet ist. Das gilt im Besonderen für Patienten über dem 80. Lebensjahr.

4. Diagnose

4a. Screening - Stellenwert der Vorsorgeuntersuchung

Der Darmkrebs entwickelt sich in mehr als 90 Prozent der Fälle aus einem gutartigen Polypen in der sogenannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“. Auf molekulargenetischer Ebene sind die bis zu über zehn Jahre verlaufenden Veränderungen in den potentiellen

Tumorzellen bekannt. Neben chromosomalen Deletionen und Genmutationen findet sich sehr früh das Abschalten von sogenannten Mismatch-Repair-Genen. Auch das in jüngster Zeit für die Therapie von prädiktiver Bedeutung auftretende K-Ras-Gen entsteht sehr früh in der Adenomentwicklung.

Daher ist die Vorsorgeuntersuchung mit der möglichen Erkennung eines Krebsvorstadiums bei der zweithäufigsten Krebserkrankung von höchster Bedeutung. Die allgemein bekannte Testung auf okkultes Blut zeigt in der Minnesota-Studie eine Senkung der krebisbedingten Mortalität um 30 Prozent. Der Test auf okkultes Blut ist ein sensibler Screeningtest, jedoch mit geringer Sensitivität. Sollte im Rahmen der Gesunden-Untersuchung eine Hämocultprobe positiv sein, muss in jedem Fall eine Darmspiegelung angeschlossen werden. Die Akzeptanz dieser Darmkrebsfrüherkennung ist jedoch äußerst gering. Selbst im Modellprojekt Burgenland, in welchem die Patienten persönlich zur Vorsorgeuntersuchung eingeladen wurden, nahm nur die Hälfte daran teil. In Österreich gibt es ein Qualitätszertifikat zur Darmkrebsvorsorge. Die Entdeckungsraten von Polypen dürfen nicht Untersucher-abhängig sein und die Vorsorgekoloskopie muss bis ins Zökum gelingen.

Die Polypen lassen sich in gestielte, sessile und villöse Formen untertei-

len. Breitbasige Polypen zeigen eine Tendenz zu einer höheren Malignitätsentartungsrate. Die endoskopische Polypenabtragung ist hierbei die Methode der Wahl. Die histologische Aufarbeitung muss Dysplasie- und Metaplasiezeichen enthalten.

4b. Diagnose

Bei Verdacht auf Colonkarzinom ist die Darmspiegelung mit Gewinnung einer Histologie der wichtigste erste Untersuchungsschritt. Computertomographie von Thorax und Abdomen zum Ausschluss von Fernmetastasen müssen präoperativ durchgeführt werden. Bei metastasierten Patienten ist eine Operation nur bei blutenden oder stenosierenden Tumoren sinnvoll. In jedem Fall sollten die Befunde prätherapeutisch multidisziplinär in einem Tumorboard besprochen werden. Bei den Blutbestimmungen ist CEA und CA19-9 eine sinnvolle Ergänzung. Auch das Ausmaß einer bestehenden Anämie kann die Operationsentscheidung beeinflussen.

Beim Rektumkarzinom ist die digitale Untersuchung hilfreich, um die Verschiebbarkeit des Tumors zu erkennen. Neben der histologischen Aufarbeitung der gewonnenen Tumorzellen, muss auch eine Endosonographie zur Bestimmung der Eindringtiefe des Karzinoms und von befallenen Lymphknoten durchgeführt werden. Für die Beschreibung der Ergebnisse wird der T und N Nomenklatur ein u vorgesetzt (beispielsweise uT2N+). Ergänzt wird das präoperative Staging durch eine Magnetresonanz (MRI) des kleinen Beckens. Hier ist vor allem die Nahebeziehung beziehungsweise Infiltration von Nachbarorganen zu erkennen. Endosonographie und MRI sind notwendig zur Stadieneinteilung und Planung der neoadjuvanten Strahlentherapie (siehe auch Kapitel Operation).

Die virtuelle Koloskopie ist eine Alternative zur klassischen Koloskopie.

UICC-Stadien:

Stadium 0	Tis	NO	M0	
Stadium I	T1, T2	NO	M0	Dukes A
Stadium IIA	T3	NO	M0	Dukes B
Stadium IIB	T4	NO	M0	
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0	Dukes C
Stadium IIIB	T3, T4	N1	M0	
Stadium IIIC	jedes T	N2	M0	
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	

Tab. 3

Moderne 16-Zeilen-Geräte können einen Datensatz von bis zu 1.000 Bildern erzeugen. In einem 3D-Verfahren werden dann die Bilder rekonstruiert. Bei entsprechender Befunderfahrung können auch kleinste Polypen von Stuhlresten unterschieden werden. Eine virtuelle Koloskopie kann ergänzend durchgeführt werden, wenn das Coecum aufgrund von verschiedenen Ursachen nicht erreicht wird.

5. Differentialdiagnose

Tumore im kleinen Becken müssen histologisch und bildgebend aufgearbeitet werden. Besonders gynäkologische Malignome, aber auch Pankreas- und Magenkarzinome können bei peritonealer Aussaat Ileuskomplikationen verursachen. Zu den seltenen Histologien im Magen-Darmtrakt zählt eine Gruppe von mesenchymalen Tumoren, die unter der Gruppe GIST zusammengefasst werden. Pathognomonisch für GIST ist der Nachweis von C-Kit. Bei 70 bis 80 Prozent handelt es sich um spindelzellige, beim Rest um epiteloide Morphologien.

Mit der heutigen histologischen Aufarbeitung werden die meisten leiomyogenen Tumoren der GIST-Gruppe zugeordnet. Leiomyosarkome finden sich im Rektum. Sechs Prozent der GIST-Tumore befinden sich im Duodenum, 35 Prozent im Dünndarm, 15 Prozent in Colon und Rektum und neun Prozent im Omentum.

Die Prognose hängt ab von der Mitosenzahl/HPF, vom Mutationstyp und von der Tumorgroße. Die Chirurgie des Primärtumors hängt von der Lokalisation ab, wobei der GIST selbst selten lymphogen metastasiert. Bei diffuser Erkrankung ist Glivec das Medikament der Wahl.

Die Colitis ulcerosa ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Dickdarmkarzinoms. Für Patienten mit

linksseitiger Colitis erhöht sich das Risiko um 2,8 Prozent, bei Befall des ganzen Darmes auf 14,8 Prozent. Dieses erhöhte Risiko sollte auch bei den Vorsorge-Untersuchungen berücksichtigt werden. Entzündlich stenotische Veränderungen können ebenfalls ein Karzinom vortäuschen.

6. Therapie

6a. Der Chirurg als prognostischer Faktor

Die Operation ist das wichtigste Therapieverfahren zur Behandlung des Colon- und Rektumkarzinoms. Die operative Strategie in der Therapie des colorektalen Karzinoms besteht in der Entfernung des Primärtumors sowie der angrenzenden Lymphknoten mit dem Lymphabflussgebiet. Das Ziel der Resektion ist eine R-0-Resektion zu erreichen. Nach internationalen Kriterien sollten heute mindestens zwölf Lymphknoten mit entfernt werden. Ein ganz wesentlicher Aspekt ist der Sicherheitsabstand vom Tumor, der beim Colonkarzinom durch die adäquate Resektion leichter eingehalten werden kann als beim Rektumkarzinom.

Das Colonkarzinom

Rechtsseitiges Colonkarzinom

Karzinome des rechtsseitigen Colons (Zökum, Colon ascendens, rechte Colonflexur, proximales Colon transversum) werden mit einer Hemikolektomie rechts mit Durchtrennung der A. colica dextra und der A. ileocolica sowie des rechten Astes der A. colica media behandelt.

Dabei wird das Omentum maius bis Mitte Colon transversum mit dem Quercolon und dem terminalen Ileum mit reseziert. Handelt es sich um ein Colonkarzinom der rechten Flexur oder des proximalen Colon transversums, so wird dieses mittels einer erweiterten Hemikolektomie rechts mit zentraler Durchtrennung der A. colica media behandelt. In diesem Fall werden die A. und V.

gastrepiploica dextra durchtrennt, um eventuelle Lymphknotenmetastasen mit zu entfernen, um dem Konzept der kompletten mesocolischen Excision (CME) mit erhöhter Lymphknotendisektion gerecht zu werden. Die Darmkontinuität wird mit einer Ileotransversostomie (Handnaht oder maschinelle Naht) wiederhergestellt. Das Mesenterium wird dann an das Mesocolon adaptiert.

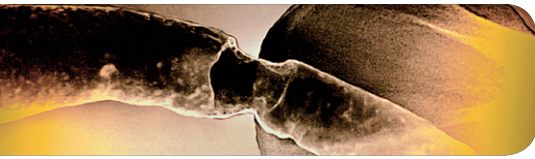
Transversumkarzinom und Karzinom der linken Colonflexur

Das Transversumkarzinom - vor allem in der Mitte des Quercolons situiert - kann in Ausnahmefällen mit einer Transversumresektion und Mitresektion beider Flexuren erfolgen. In diesem Fall muss die A. colica media am Stamm ligiert werden. Das große Netz wird ebenfalls mit reseziert. Laut anatomischen Studien des Lymphabflussgebietes und der besonderen Verteilung des Lymphknotenmusters ist allerdings eine erweiterte Hemikolektomie rechts beziehungsweise links anzuraten, um die angrenzenden Lymphgefäße sicher entfernen zu können. In diesem Fall wird die Darmkontinuität mit einer Ileotransversostomie oder Ileo-descendostomie wiederhergestellt.

Nach diesen Kriterien werden auch die Tumore der linken Colonflexur reseziert. Das Lymphabflussgebiet der A. colica media und der A. colica sinistra wird entfernt, jedoch unter Erhaltung des Ursprungs der A. mesenterica inferior, um das Versorgungsgebiet der A. rectalis superior nicht zu gefährden. Statt einer Ascendodendostomie ist die Wiederherstellung der Darmkontinuität eben mit einer erweiterten rechtsseitigen Hemikolektomie anzustreben, da die Bedingung einer funktionstüchtigen Anastomose zum einen eine gute Durchblutung und zum anderen eine Spannungsfreiheit ist.

Karzinome des Colon descendens und Sigmakarzinom

Karzinome des linksseitigen Colons (Colon descendens, Colon sigmoideum) ►►



► werden mit einer Hemikolektomie links versorgt. Aus Gründen der Spannungsfreiheit sollte bei einer Hemikolektomie links immer die linke Colonflexur unter Schonung der Milz mobilisiert werden. In Ausnahmefällen können kleine Tumore des mittleren und distalen Sigmas mit einer Sigmaresektion mit radikulärer Durchtrennung der A. mesenterica inferior entfernt werden. Allerdings haben Studien keinen onkologischen Vorteil der ursprungsnahen Ligatur der A. mesenterica inferior (high tie) ergeben. Die Wiederherstellung der Darmkontinuität erfolgt mit einer Descendorektostomie.

Multiviszerale Resektion

Bei großen T4-Tumoren mit Infiltration der benachbarten Strukturen wird eine multiviszerale En-bloc-Resektion der mitbetroffenen Organe angestrebt.

Entsprechend der Tumorlokalisation gibt es Standardverfahren, die neben dem Primärtumor die locoregionale Entfernung der Lymphknoten entsprechend der Gefäßversorgung beinhalten.

Das Rektumkarzinom

Das frühe Stadium

Bei hochdifferenzierten kleinen T1-Tumoren kann wie bei gutartigen Veränderungen im Rektum die transanale endoskopische Mukosektomie (TEM) im Sinne einer Vollwandexzision als Minimaleingriff durchgeführt werden. Voraussetzung ist eine optimale präoperative Aufarbeitung, die das Grading des Tumors, MRI und Endo-Sonographie (EUS) beinhalten muss.

Radikalchirurgische

Operationstechniken

Die operative Therapie beim Rektumkarzinom besteht auch grundsätzlich in der Entfernung des befallenen Enddarmstückes mit den angrenzenden Lymphknoten. Seit 1986 hat jedoch die Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) die operative Therapie des Rektumkarzinoms revolutionär verändert. Demnach wird das gesamte Mesorektum

mit den beinhalteten Lymphknoten und dem Rektumkarzinom mit entfernt. Vorrangiges Ziel neben der anatomischen Entfernung der Rektumhüllen ist die Erhaltung des Plexus hypogastricus, der für die Blasen- und Sexualfunktion von eminenter Bedeutung ist. Beim Rektumkarzinom stellt sich immer die Frage, ob eine Kontinenz-erhaltende Operation möglich ist. Dabei bestimmen die Ausdehnung und Lokalisation des Tumors das Operationsverfahren. Während man noch vor 20 Jahren vom Tumorrand einen Sicherheitsabstand nach distal von fünf Zentimetern als notwendig empfunden hat, zeigen neueste Daten, dass ein Zentimeter Sicherheitsabstand ausreicht. Dies umso mehr, da die Anastomosen in der Regel mit einem Nahtapparat angelegt werden und die Anastomosenringe zusätzlich histologisch beurteilt werden.

Ein weiteres Kriterium der histologischen Aufarbeitung - und auch prognostischer Faktor - ist die Beurteilung der Integrität der Mesorektalen Fascie. Operationspräparate sollten daher im Operationssaal nicht vom Chirurgen aufgeschnitten werden. Denn nur so kann eine qualitativ hochwertige Aussage über den zirkumferentiellen Rand (CRM), der mindestens zwei Millimeter betragen sollte, getätigt werden. In Zukunft wird bei geringerem Abstand dieser Risikofaktor in die postoperative Chemotherapie einfließen.

Bei hochsitzenden Tumoren wird eine vordere Rektumresektion, bei Tumoren im mittleren Drittel eine tiefe vordere Resektion durchgeführt. Wegen eines kleinen erhaltenen Rektumstumpfes kann es hier postoperativ nicht selten zu Diarrhöen kommen, da die Reservoirfunktion des Enddarms nicht mehr vollständig gewährleistet ist. Verschiedene Techniken wurden entwickelt, um ein Reservoir (Pouch) im Sinne eines Neo-Rektums zu kreieren. Dabei unterscheidet man den J-Pouch oder den Transversalpouch. In letzter Zeit hat sich allerdings auch

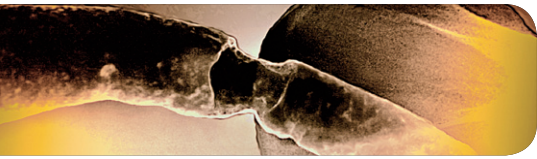
die Seit-End-Anastomose durchgesetzt. Funktionell zeigt sich bei Langzeitbeobachtungen, dass sich der Blindsack wie ein Reservoir verhält. Zwischen den verschiedenen Anlageformen besteht in der Langzeitbeobachtung kein funktioneller Unterschied.

Bei Tumoren des distalen Rektumdrittels wird eine komplette Rektumresektion durchgeführt, das Kontinenzorgan bleibt jedoch erhalten. Die Darmkontinuität wird auch hier mit dem Colon descendens im Sinne einer coloanalen Anastomose durchgeführt. Je tiefer diese primäre Anastomose (tiefe vordere Resektion, coloanale Anastomose) zu liegen kommt - als Faustregel gelten fünf Zentimeter - wird zum Schutz dieser Verbindung eine protektive Ileostomie beziehungsweise Colostomie im rechten Mittelbauch für etwa acht bis zehn Wochen angelegt. Bei Überprüfung der Anastomose mittels Endoskopie, Kontrastmitteleinlauf und MRI kann bei Ausschluss einer Fistel die Rückoperation nach dieser Latenzzeit in Erwägung gezogen werden.

Bei sphinkterinfiltrierenden Karzinomen hat auch heute noch die abdominoperineale Resektion (APR) ihren Stellenwert. Dabei wird nach kompletter Rektumresektion von abdominell her von einem zweiten Team von perineal aus das Rektum, der Sphinkterapparat mit dem M. levator ani und dem Analkanal entfernt. In diesem Fall wird das Colon descendens im linken Unterbauch als endständiges Colostoma herausgeleitet. Es ist besonders wichtig, die Lokalisation präoperativ zu markieren, um die Versorgung des Stomas optimal zu gestalten. Nur so ist eine gute Lebensqualität für den Stomaträger ohne Einschränkung der Mobilität zu erreichen. Moderne Stomaprozesse erlauben auch Sport, selbst Schwimmen ist möglich.

Neoadjuvante Behandlungskonzepte

Um optimale Therapieergebnisse in der Behandlung des Rektumkarzinoms zu ►►



erzielen, muss vom Diagnosezeitpunkt an ein multidisziplinäres Team bestehend aus Gastroenterologen, Radiologen, Strahlentherapeuten, Onkologen, Pathologen und Chirurgen die Vorgangsweise festlegen. Besonders beim Rektumkarzinom im mittleren und unteren Drittel hat sich die neoadjuvante Therapie durchgesetzt. Die Kurzzeitbestrahlung ab T2/N+ führt zu einer deutlichen Reduktion des Lokalrezidivs. Dabei wird in fünf Tagen eine Strahlendosis von 25 Gy (5 x 5 Gy) verabreicht, was einer biologischen Dosis von 42,7 Gy entspricht. In der darauffolgenden Woche wird nach heutigem Wissen die Operation durchgeführt, wiewohl es Hinweise dafür gibt, dass nach längerem Zuwarten ein ähnlicher Effekt im Sinne einer Tumorverkleinerung stattfindet, wie bei der Langzeitbestrahlung bei der 50,4 Gy verabreicht werden. Bei großen oder tiefsitzenden sphinkternahen Tumoren ist es derzeit üblich eine kombinierte Langzeit-Strahlen-/Chemotherapie durchzuführen. Nach einem Intervall von sechs bis acht Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie folgt die Operation. Die Kurzzeitbestrahlung führt zu einer Clearance der lymphabführenden Wege, während es bei der Langzeitstrahlentherapie zu einem Downsizing und einem Downstaging kommt.

Minimal invasive Operationstechniken

Neben den beschriebenen konventionellen Operationstechniken hat sich heute auch die Laparoskopie etabliert. Studien haben bewiesen, dass in spezialisierten Zentren gleiche onkologische Ergebnisse erzielt werden konnten. Das postoperative Trauma ist geringer, was zu einer verminderten Patientenbelastung und früherer Spitalsentlassung vor allem bei jüngeren Patienten führt. Allerdings müssen bei den laparoskopischen Operationstechniken die beschriebenen Richtlinien wie bei der offenen Chirurgie eingehalten werden. Die Patientenselektion ist von größter Bedeutung, da die Konversion einen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität hat. Langzeitergebnisse und vergleichende Studien, um einen Evidenzlevel Grad 1 zu erreichen, fehlen noch.

Das metastasierte Stadium

Eine besondere Herausforderung ist das fortgeschrittene Krankheitsstadium, da durch multidisziplinäre Therapien heute auch Patienten mit Lungen- oder Lebermetastasen geheilt werden können.

Therapie von Lebermetastasen

25 Prozent der neu diagnostizierten Patienten haben bereits ein

fortgeschrittenes Stadium; zusätzlich entwickeln 50 Prozent der Patienten mit colorektalem Karzinom im weiteren Krankheitsverlauf metachrone Metastasen. Daher sind in der Nachsorge immer Lunge und Leber mit zu evaluieren, da bei Auftreten von Metastasen sich heute daraus kurative Therapieansätze ergeben. Durch moderne Therapiekonzepte können initial nicht resektable Metastasen verkleinert und dann reseziert werden. Auch bei primär resektablen Metastasen zeigt eine präoperative Chemotherapie das Ansprechen und kann so primär resistente Patienten selektionieren. In neuester Zeit kann durch die Bestimmung von K-RAS eine Prädiktion des Therapieansprechens auf die Antikörpertherapie getroffen werden. K-RAS-Wildtyp-Tumoren respondieren auf Cetuximab oder Panitumumab, während bei mutierten Patienten Bevacizumab als Angiogenehemmer eingesetzt wird. In der Prognose entsprechen dann downgestagte Lebermetastasen den primär resektablen Metastasen. (Abb. 2)

Vor einer geplanten Leberoperation muss das Staging eine extrahepatale Manifestation ausschließen. Dafür wird in letzter Zeit zunehmend das PET-CT eingesetzt. Bei gleichzeitig bestehenden Lungenmetastasen muss eine R0-Resektion in einem zweiten Operationsschritt gesichert sein. Ziel der Leberresektion ist eine R0-Resektion aller intrahepatischen Manifestationen. Eine adäquate Leberfunktion postoperativ ist Voraussetzung. Bei gesundem Leberparenchym ist dies gewährleistet, wenn mindestens 25 Prozent Lebergewebe erhalten bleibt. (Tab. 4)

Die neoadjuvante Therapie hat allerdings lebertoxische Auswirkungen und muss daher so kurz als möglich gehalten werden: Das heißt eine Reevaluierung des Tumorresponses erfolgt bereits nach acht Wochen. Insgesamt sollen die Patienten präoperativ nicht

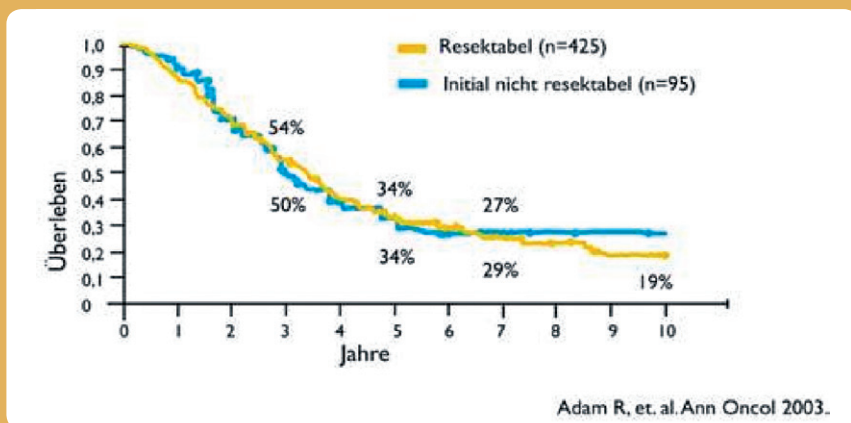


Abb. 2

mehr als vier bis sechs Chemothe-
rapie-Zyklen erhalten. Die Operati-
onstechnik zur Resektion der Metas-
tasen wird Gewebs-schonend mittels
eines Ultraschallaspirators (CUSA) ent-
fernt. Weiters werden Wasserstrahljet,
Ultracision und Ligasure zur blutarmen
Resektion eingesetzt. Bewährt haben
sich auch die bipolare Pinzette und
lineare Klammernahtgeräte. Bei atypi-
scher Leberresektion ist es wichtig,
den arteriellen Zufluss und venösen
Abfluss bei entsprechender biliä-
rer Drainage zu gewährleisten. Nicht
zuletzt konnte neben den beschriebenen
Operationstechniken durch moderne
Anästhesieverfahren die Mortalität an
Zentren unter ein Prozent gesenkt
werden.

Bei inoperablen Lebermetastasen
stehen verschiedene andere interventionelle
Verfahren zur Verfügung:

- stereotaktische Strahlentherapie
- Radiofrequenzablation
- SIRT (selektive interne Radiotherapie)

Diese Verfahren kommen entweder im
Rahmen von Studien oder aber bei sehr
individuell abgestimmten Therapiekon-
zepten zur Anwendung. Die Entscheidung
kann nur multidisziplinär im Rahmen von
Tumorboards getroffen werden.

6b. Fortschritte in der onkologisch- internistischen Therapie

Adjuvante Therapie

In zahlreichen Studien konnte eine
signifikante Verbesserung des krank-
heitsfreien Überlebens, aber auch des
Gesamtüberlebens bewiesen werden.
Dies gilt unter besonderen Bedingungen
für das UICC-Stadium II und vor allem für
das Stadium III.

Stadium II

Die Diskussion über die Behandlung von
Patienten im Stadium II ist nicht endgül-
tig abgeschlossen. Der absolute Nutzen einer
adjuvanten Therapie im UICC-Stadium II
ohne Risikofaktoren liegt absolut zwischen
zwei bis fünf Prozent. Das krankheitsfreie
Überleben beträgt 72 versus 76 Prozent,

Richtlinien zur Resektion von Lebermetastasen

Traditionelle Kriterien	Erweiterte Kriterien
nur gut differenzierte	alle Differenzierungsgrade
metachrone Metastasen	synchrone und metachrone Metastasen
1- 3 Metastasen	keine Begrenzung
< 5 cm Durchmesser	keine Begrenzung
keine extrahepatische Erkrankung	R0 - resektable Lungenmetastasen
Resektionsrand > 1 cm	Resektionsrand > 0,5 cm

Tab. 4

der Vorteil für das Gesamtüberleben 80
versus 81 Prozent. Allerdings gibt es
Consensus-Empfehlungen, bei Patienten
mit Hochrisikofaktoren eine adjuvante
Chemotherapie durchzuführen. Dazu gehö-
ren Tumorperforation, Lymphgefäßinvasi-
on, neurale Invasion, niedrig differenziertes
Grading und junges Erkrankungsalter. In
diesen Fällen sollte eine Oxaliplatin-hältige
Chemotherapie mit den Patienten bespro-
chen werden.

Bei zehn bis 15 Prozent der spora-
dischen colorektalen Karzinome kann
eine Mikrosatelliten-Instabilität (MSI)
nachgewiesen werden. Eine MSI wird
durch Defekte des DNA-Mismatch-Repair-
Systems (MMR) und durch Inaktivierung
der MLH-1-, MSH-2-, MSH-6- und
PMS-2-Gene, verursacht. Besonders im
Stadium II sollte in jedem Fall ein
genetischer Test durchgeführt werden,
denn Patienten mit einem defekten DNA-
Mismatch-Repair sprechen nicht auf eine
5-FU-Monotherapie an, jedoch sehr wohl
auf eine Kombinationschemotherapie.

Stadium III

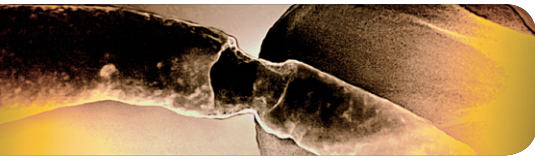
Durch Einführung des Mayo-Schemas
konnten sowohl die Rezidivrate als auch
das Gesamtüberleben um 30 Prozent
gesenkt werden. Dieser Fortschritt wurde
noch weiter intensiviert durch die Zugabe
von Oxaliplatin zu den Chemotherapie-
schemata. FOLFOX 4 hat das krankheits-
freie Überleben um weitere 7,5 Prozent
verbessert. International wird derzeit dem
modifizierten FOLFOX 6-Schema, das
nach einem 5-FU-Bolus an Tag 1 eine

46-stündige Dauerinfusion von 5-FU vor-
sieht, der Vorzug gegeben. Dies erspart
dem Patienten den 5-FU-Bolus und den
Pumpenwechsel an Tag 2 der Therapie.
(Dosierung: Oxaliplatin 85mg/m² i.v. Fo-
linsäure 400mg/m² + 5-FU 400mg/m²
Bolus, danach 2400mg/m² kontinuierlich
i.v. über 46 h alle zwei Wochen).

Die Studie NO16968 (XELOXA) ist eine
randomisierte Phase III-Studie zum Ver-
gleich von XELOX (oral eingenommenes
Xeloda in Kombination mit intravenös
verabreichtem Oxaliplatin) mit 5-FU/LV
als adjuvante Therapie bei Patienten mit
Dickdarmkrebs im Stadium III. An der
Studie nahmen 1.886 Patienten an 226
Prüfzentren in 29 Ländern teil. Primäres
Ziel der Studie war der Nachweis der
Überlegenheit von XELOX gegenüber
5-FU/LV in Bezug auf das krankheitsfreie
Überleben nach drei Jahren. Die Studie
zeigte, dass XELOX die krankheitsfreie
Überlebensrate nach drei, vier und fünf
Jahren signifikant verbessert. Für ältere
Patienten besteht derselbe Benefit einer
5-FU-hältigen Chemotherapie, aber die
zusätzliche Gabe von Oxaliplatin bringt
keine weitere Überlebensverbesserung.
Da in Europa immer ältere Patienten zur
Behandlung kommen, wird in Zukunft die
geriatrische Onkologie von besonderer
Bedeutung sein.

Stadium IV

Das Therapieziel im fortgeschritte-
nem Krankheitsstadium ist die Verbes-
serung der Lebensqualität und eine
Verlängerung der Überlebenszeit, die ►►



Nachsorgeempfehlung der ÖGHO:

Rektoskopie (nur beim Mastdarmkrebs)		x				x		x		x			x	x	x	
Kolonoskopie				x								x				x
klinische Kontrolle (Chirurg oder Onkologe)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tumormarker (CEA)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CT von Lunge und Bauch-Beckenraum		x		x		x		x		x		x		x		x
MRT des Beckens (nur beim Mastdarmkrebs)				x				x				x		x		

Tab. 5

► bis zu 30 Monaten reichen kann. Als Weiterentwicklung zu 5-FU stehen die sogenannten prodrugs zu Verfügung. Capecitabine wird erst in der Tumorzelle aktiviert und weist ein besseres Nebenwirkungsspektrum als 5-FU auf. Durchfall und das Hand-Fuß-Syndrom können durch engmaschige Kontrollen und Aufklärung des Patienten gut gehandhabt werden. Der Vorteil ist, dass man die orale Applikation zu Hause verabreicht, was für viele Patienten als sehr angenehm empfunden wird. Die Einführung von Irinotecan in Kombination mit 5-FU hat im sogenannten FOLFIRI-Schema einen Überlebensvorteil von 14,8 auf 20,1 Monate gezeigt. XELOX, FOLFOX, FOLFIRI und XELIRI stehen sequentiell zur Verfügung. Bei inoperablen hepatalen und pulmonalen Metastasen kommen heute noch zusätzlich Antikörper zum Einsatz. Einerseits stehen Cetuximab und Panitumumab zur EGFR-Rezeptorblockade zur Verfügung. In diesem Zusammenhang ist das Onkogen K-Ras von größter Bedeutung. Sie stellen die Verbindung zwischen extrazellulär gelegenem EGFR-Rezeptor und der Signalkaskade in das Zellinnere dar. Cetuximab und Panitumumab wirken nur bei nicht mutiertem K-Ras-Gen (Wildtyp), bei Mutationen fehlt ein Ansprechbar. Das gilt nicht für Bevacizumab. Dieser Antineogenesehemmer blockiert die Neubildung von Gefäßen. Dabei blockiert Bevacizumab den VEGF-Rezeptor (vascular endothelial growth factor). Kombinationen mit den genannten Polychemotherapien sind möglich.

Das Gesamtüberleben in der palliativen Situation hängt von der Anzahl der verabreichten Therapieregime ab. Die Therapiedauer sollte bis zur Induktion einer Remission fortgesetzt werden. Dabei sollten jene 15 Prozent der Patienten entdeckt werden, die auch in diesem Stadium in eine operable Situation kommen. Je nach Dauer der Remission (sechs Monate) kann eine Wiedereinleitung der Ersttherapie versucht werden. Andernfalls sollte auf eine Zweitlinientherapie mit entsprechend dem K-Ras-Status angepassten Antikörper verabreicht werden. Zu Verlängerung der Remission liegen nun Daten zur Bevacizumab-Erhaltungstherapie vor.

7. Rehabilitation und Nachsorge

Rehabilitationsmaßnahmen sollen dazu beitragen, den Patienten möglichst rasch wieder in den Lebensalltag einzugliedern. Neben der Überwindung von körperlichen Schwächen steht vor allem die psychische Bewältigung einer Krebserkrankung im Mittelpunkt. Die Rehabilitation von Krebspatienten steht in Österreich erst am Beginn der Entwicklung. Im Rahmen der Rehabilitation soll die Sensitivität der Patienten für eine Lifestyle-Veränderung erhöht werden, wie Änderung der Ernährungsgewohnheiten, aktive Entspannungsübungen und die Steigerung der körperlichen Aktivität. Denn Studien belegen, wie wichtig regelmäßiges Ausdauertraining zur Senkung der Rezidivrate ist.

Nachsorgepläne haben das Ziel, allfällige Tumorrezidive nach primärer Operation zu einem Zeitpunkt zu erkennen, in dem eine kurative Therapie noch möglich ist oder andere Therapieschritte die Lebensqualität der Patienten verbessern können. (Tab. 5) ◀◀

***) Univ. Prof. Dr. Béla Teleky, AKH Wien/
Universitätsklinik für Chirurgie,
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien;
Tel.: 01/ 40 400/6566;
E-Mail: bela.teleky@meduniwien.ac.at;**
**Ass. Prof. Dr. Irene Kührer,
Konsiliarinternistin an der Klinischen
Abteilung für Allgemeinchirurgie der
Universitätsklinik für Chirurgie;
E-Mail: irene.kuehrer@meduniwien.ac.at**

Lectureboard:

**Univ. Prof. Dr. Enrico Cosentini,
Universitätsklinik für Chirurgie/
Medizinische Universität Wien**
**Univ. Prof. Dr. Judith Kamer-Hanusch,
Universitätsklinik für Chirurgie/
Medizinische Universität Wien**
**Univ. Prof. Dr. Anton Stift,
Universitätsklinik für Chirurgie/
Medizinische Universität Wien**

Herausgeber:

**Universitätsklinik für Chirurgie/
Medizinische Universität Wien**

› Colorektalkarzinom

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Punkte „Innere Medizin“ im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH
z. H. Frau Claudia Chromy,
1010 Wien, Nibelungengasse 13,
Fax: 01/512 44 86/24
Einsendeschluss: 25. November 2011
(Datum des Poststempels)

Fragen:

1) Die Vorsorge-Coloskopie hat (eine Antwort richtig)

- a) keinen Einfluss auf das entdeckte Tumorstadium;
- b) nur bei genetischer Disposition einen Einfluss auf das entdeckte Tumorstadium;
- c) nur bei Frauen einen Einfluss auf das entdeckte Tumorstadium.

2) Beim HNPCC (eine Antwort richtig)

- a) ist die Wahrscheinlichkeit für multiple Kolonkarzinome erhöht;
- b) gibt es einen prognostisch besonders ungünstigen Verlauf;
- c) ist die Gefahr von Zweit-Malignomen (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolorektum, Hepatobiliär) erhöht.

3) Wie unterscheidet sich die Operationstechnik beim Ascendenskarzinom vom Transversumkarzinom? (eine Antwort richtig)

- a) gar nicht
- b) wird intraoperativ je nach Gefäßsituation entschieden;
- c) entscheidend ist die zentrale Durchtrennung der A. colica media.

4) Beim Rektumkarzinom hat eine Strahlentherapie zu erfolgen (eine Antwort richtig)

- a) je nach Lokalisation und Stadium;
- b) nur beim Mann, da aufgrund des engen Beckens häufig Verletzungen der Faszie erfolgen;
- c) nur bei Sphinkterinfiltration.

5) Eine kurative Leberresektion kann nur bei (eine Antwort richtig)

- a) höchstens drei Metastasen erfolgen;
- b) vorhersehbarer R0-Resektion erfolgen;
- c) Therapieversagen auf Chemotherapie erfolgen.

6) Bei über 70-jährigen Patienten (eine Antwort richtig)

- a) ist keine adjuvante Therapie indiziert;
- b) ist keine Oxaliplatin-hältige Therapie indiziert;
- c) gibt es keine altersabhängige Therapieanpassung.

Absender:

Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da wir sonst die Einsendung nicht berücksichtigen können!

Name: _____

Strasse: _____

Ort: _____

Telefon: _____

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für
- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.

Altersgruppe:

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | > 60 |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Meine ÖÄK-Arztnummer:

						-			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--