



Rektumkarzinom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformation	4
1.1 Epidemiologie	5
1.2 Risikofaktoren	5
2 Vorbeugung und Früherkennung	6
2.1 Vorbeugung	6
2.2 Früherkennung	7
2.2.1 Asymptomatische Personen (Screening)	7
2.2.2 Risikogruppen	8
2.2.2.1 Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom	8
2.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome	8
2.2.2.3 Colitis ulcerosa	8
2.2.2.4 Morbus Crohn	8
3 Klinisches Bild	9
4 Diagnose	9
4.1 Diagnostik	9
4.2 Klassifikation	12
4.3 Geriatisches Assessment	13
5 Therapie	14
5.1 Stadium I	14
5.1.1 T1 (niedriges Risiko)	14
5.1.2 T1 (höheres Risiko) - T4	15
5.1.3 Perioperative Therapie	15
5.2 Stadien II und III	15
5.2.1 Operation	16
5.2.1.1 Onkologische Grundsätze	16
5.2.1.2 Operationstechnik	16
5.2.1.3 Zugang	16
5.2.1.4 Besondere Situationen	16
5.2.2 Strahlentherapie	17
5.2.2.1 präoperativ	17
5.2.2.2 postoperativ	17
5.2.3 Strahlenchemotherapie	17
5.2.4 Adjuvante (postoperative) Chemotherapie	18
5.3 Stadium IV	18
5.3.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen	20
5.3.1.1 Resektion von Lebermetastasen	20
5.3.1.2 Resektion von Lungenmetastasen	21
5.3.1.3 Perioperative medikamentöse Tumorthherapie bei resektablen Metastasen	21
5.3.2 Stadium IV mit potentiell resektablen Metastasen - Konversionstherapie	22
5.3.3 Palliative Therapie	22
5.3.3.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Konzept	22
5.3.3.2 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	24
5.3.3.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Therapiesteuerung	26
5.3.3.4 Lokale Therapie von Lebermetastasen	26
5.3.3.5 Peritonealkarzinose	27
6 Rehabilitation	27
7 Nachsorge	27
8 Literatur	29

9 Aktive Studien	30
10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle.....	30
11 Studienergebnisse	30
12 Zulassungsstatus.....	30
13 Links	30
14 Anschriften der Verfasser.....	30
15 Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte	33

Rektumkarzinom

Stand: September 2012

Autoren: Ralf-Dieter Hofheinz, Bernhard Josef Wörmann, Dirk Arnold, Markus Borner, Gunnar Folprecht, B. Michael Ghadimi, Ullrich Graeven, Holger Hebart, Susanna Hegewisch-Becker, Thomas Meybier, Claus Rödel, Werner Scheithauer, Hans-Joachim Schmoll, Josef Thaler

1 Definition und Basisinformation

Die UICC definiert Rektumkarzinome als Tumore, deren aboraler Rand (Unter-rand) bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist [1]. Die weiter proximal gelegenen Karzinome bis einschließlich der Ileozökalklappe werden als Kolonkarzinom definiert. In den USA gilt eine Grenze von 12 cm *ab ano* als Grenze zwischen Kolon- und Rektumkarzinom.

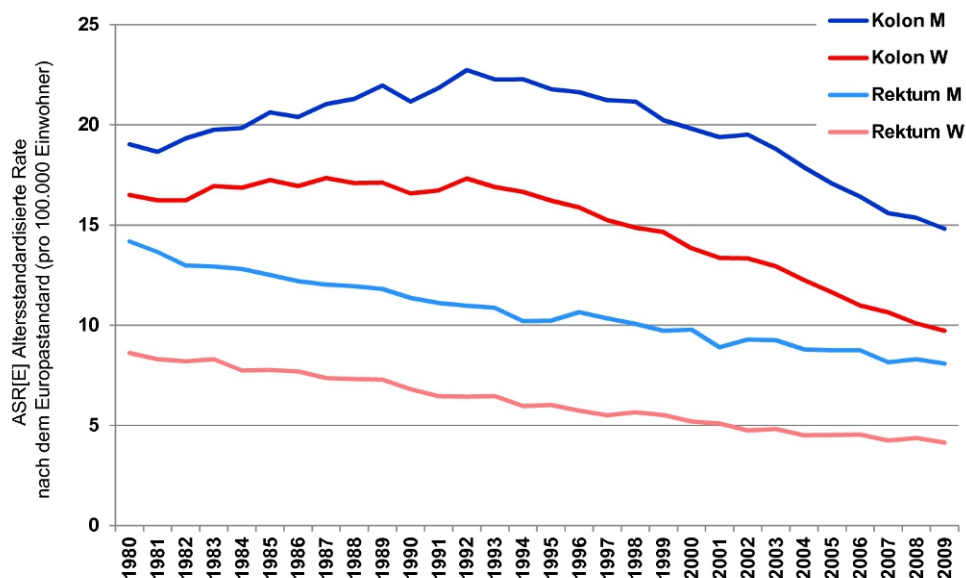
Histologisch liegt bei über 95 % der Patienten ein Adenokarzinom vor. Andere seltene Tumore im Kolon sind neuroendokrine Tumore, Lymphome, Sarkome oder Plattenepithelkarzinome.

Kolon- und Rektumkarzinom haben viele Gemeinsamkeiten in Ätiologie und Histologie. Sie unterscheiden sich allerdings in der präoperativen, der operativen und der adjuvanten Therapie. In den Onkopedia - Leitlinien werden diese getrennt behandelt. Thema dieser Leitlinie ist das Adenokarzinom des Rektums.

1.1 Epidemiologie

In der Auswertung der deutschen Krebsregister werden alle Formen von Dickdarm- und Analkrebs zusammengefasst. Die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen lag im Jahre 2006 bei 69.000, für das Jahr 2010 wurden 73.000 Erkrankungsfälle erwartet [2]. Darmkrebs liegt damit bei beiden Geschlechtern an zweiter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die Inzidenz ist in Deutschland seit 1980 kontinuierlich gestiegen, bis 2006 bei Männern um 34% und bei Frauen um 26%. Die Mortalität ist in diesem Zeitraum gesunken, bei Frauen stärker als bei Männern, siehe Abbildung 1. Diese epidemiologischen Daten stimmen mit jenen in Österreich und der Schweiz überein [3, 4]. In Österreich nahmen die altersstandardisierten Sterberaten seit 1999 bei den Männern um 29%, bei den Frauen um 36% ab.

Abbildung 1: Mortalität von Kolon- und Rektumkarzinom in Deutschland



Legende: (Quelle: Ron Pritzkeleit, Ulrich Gerdemann, Alexander Katalinic, Institut für Krebs epidemiologie e.V., Lübeck)

Hochrechnung des Instituts für Krebs epidemiologie e.V., Lübeck April 2011

1.2 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- definierte genetische Krankheitsbilder (5-10% der Neuerkrankungen)
 - Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch Syndrom) mit Mutationen in den Mismatch Repair (MMR) Genen (2-5%) [OMIM ID # 120435] [5]
 - MSH2 (HNPCC1): etwa 60 % der Patienten
 - MLH1: etwa 30 % der Patienten
 - PMS1, PMS2, MSH6, TFGBR2, MLH3

- Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) mit Keimbahnmutationen innerhalb des APC Gens (1%) [OMIM ID # 175100] [5]
- Attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis (AAPC) mit Keimbahnmutationen im 5' Ende des APC Gens und komplettem Funktionsverlust [OMIM ID # 175100] [5]
- Peutz - Jeghers - Syndrom mit Keimbahnmutationen im STK11 Gen
- Cowden - Syndrom mit Keimbahnmutationen in PTEN Genen
- anamnestisch genetische Belastung
 - Erkrankung bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades vor dem 50. Lebensjahr
- kolorektale Adenome als Vorläufer sporadischer Karzinome (Adenom-Karzinom-Sequenz)
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn
- toxisch*
 - hoher Alkoholkonsum
 - Rauchen
- Ernährung*
 - ballaststoffarm
 - fettreich
 - hoher Anteil an rotem Fleisch und verarbeiteten Wurstwaren
 - geringer Anteil an Gemüse
- Lebensstil*
 - Adipositas
 - Bewegungsmangel

*Legende: *Aufgrund methodischer Einschränkungen (Studiendesign, unterschiedliche Kultur- und Lebenskreise, Selbsteinstufung der Teilnehmer, multifaktorielles Geschehen u. a.) haben die Daten zu toxischen, Ernährungs- und Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren nicht dieselbe Wertigkeit wie die Daten zu den anderen, oben aufgeführten Risikofaktoren.*

2 Vorbeugung und Früherkennung

2.1 Vorbeugung

Die Empfehlungen zur Vorbeugung eines kolorektalen Karzinoms beziehen sich auf die bisher identifizierten erworbenen Risikofaktoren:

- Abtragung von Adenomen
 - Die Abtragung von Adenomen ist eine Vorbeugungsmaßnahme. Dieser Eingriff wird im Rahmen der endoskopischen Früherkennungsmaßnahmen vorgenommen.
- Lebensgewohnheiten
 - Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen (BMI > 25)
 - regelmäßige, körperliche Bewegung
 - Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum
 - Verzicht auf Tabakkonsum
- Ernährung
 - ballaststoffreich (30 g / Tag)
 - reich an Folsäure, Kalzium und Vitamin B6

- vermehrter Konsum von Obst und Gemüse
- rotes bzw. verarbeitetes Fleisch nicht täglich

Die umfangreichsten Daten für die medikamentöse Prävention liegen zu Acetylsalicylsäure (ASS) vor. Bei regelmäßigen Konsumenten von ASS in einer Dosis von ≥ 75 mg / Tag ist die Rate kolorektaler Karzinome um etwa die Hälfte niedriger als in Vergleichsgruppen [6]. Bei HNPCC Genträgern senkt die tägliche Einnahme von 300-600 mg ASS das kolorektale Karzinomrisiko um 37%, siehe Studienergebnisse kolorektales Karzinom .

Diese und zahlreiche weitere Studien zur Assoziation von kolorektalem Karzinom und bestimmten Formen oder Bestandteilen der Ernährung, zu Mikronährstoffen, Elektrolyten wie Kalzium oder Magnesium oder zu Medikamenten wie niedrigdosiertem ASS oder COX-2 Inhibitoren sind bisher nicht ausreichend validiert für eine spezifische positive Empfehlung zur Prävention [6].

2.2 Früherkennung

2.2.1 Asymptomatische Personen (Screening)

Der gewöhnlich lange zeitliche Verlauf zwischen dem Auftreten von Polypen und ihrer malignen Transformation bietet die Chance zur Früherkennung und Vorbeugung. Der regelmäßige Einsatz von Testverfahren zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl als Trigger für die Durchführung einer Koloskopie führt zu einer signifikanten Senkung der krebsbezogenen Mortalität [7]. Durch die koloskopische Polypektomie kann die Inzidenz von Darmkrebs um 66 - 90 % gesenkt werden [7]. In randomisierten Studien wurde für die Screening - Sigmoidoskopie eine statistisch signifikante Senkung der Inzidenz kolorektaler Karzinom und der karzinomspezifischen Mortalität gezeigt, siehe Studienergebnisse kolorektales Karzinom. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität wird die totale Koloskopie in Deutschland, Österreich und der Schweiz als Standardverfahren empfohlen. Die Empfehlungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

*Tabelle 1: Darmkrebs-Screening**

Untersuchung	Deutschland	Österreich
Digitale Rektale Untersuchung	jährlich ab dem 50. Lj.	jährlich ab dem 40. Lj.
Test auf okkultes Blut (Guajak Test, FOBT)	jährlich zwischen dem 50. und 54. Lj.; zweijährlich ab dem 55. Lj. als Alternative zur Koloskopie	jährlich ab dem 40. Lj.

Tabelle 1: Darmkrebs-Screening*

Totale Koloskopie	ab dem 55. Lj. Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund**	ab dem 50. Lj. alle 5-7 Jahre
-------------------	---	----------------------------------

Legende: * in der Schweiz bestehen z. Zt. keine nationalen Empfehlungen

** Weitere, individuelle Vorgaben zur Wiederholung der Koloskopie werden vom Untersucher gegeben.

Der Einsatz weiterer immunologischer und molekularer Methoden zur Untersuchung des Stuhls wird derzeit außerhalb von Studien nicht empfohlen. Dies gilt auch für die computertomographische Darstellung von Kolon und Rektum, die so genannte virtuelle Koloskopie.

2.2.2 Risikogruppen

2.2.2.1 Verwandte von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Verwandte ersten Grades sollten in einem Alter koloskopiert werden, das 10 Jahre vor der Erkrankung des Patienten liegt, spätestens aber im Alter von 50 Jahren [7, 8]. Diese Empfehlung gilt auch für Verwandte ersten Grades von Patienten, bei denen vor dem 50. Lebensjahr kolorektale Adenome diagnostiziert wurden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie in dieser Risikogruppe spätestens nach 10 Jahren wiederholt werden.

2.2.2.2 Hereditäre kolorektale Karzinome

Die Diagnostik soll entsprechend den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer in Deutschland, jenen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie & Hepatologie (ÖGGH) in Österreich bzw. den ESMO Guidelines [8] erfolgen. Die spezifische genetische Aberration bestimmt das Erkrankungsrisiko und ist Basis des individualisierten Früherkennungs- und Vorbeugungsplans.

2.2.2.3 Colitis ulcerosa

Zur Prophylaxe kann Aminosalicylat eingesetzt werden. Die Empfehlungen zur Früherkennung richten sich nach der Ausdehnung der Kolitis und der Erkrankungszeit. Bei Patienten mit Pancolitis über > 8 Jahre oder mit einer linksseitigen Kolitis > 15 Jahre soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien jährlich erfolgen. Bei Patienten mit high-grade Dysplasien ist die restaurative Proktokolektomie eine effektive prophylaktische Maßnahme.

2.2.2.4 Morbus Crohn

Für diese Patienten kann zurzeit keine Empfehlung bezüglich Prophylaxe und Früherkennung gegeben werden.

3 Klinisches Bild

Charakteristische Frühsymptome fehlen. Die Beschwerden können folgendermaßen klassifiziert werden:

Lokale Symptome

- Blut im Stuhl
- Änderungen der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen, Krämpfe
- Ileus

Allgemeinsymptome

- ungewollte Gewichtsabnahme
- Leistungsknick
- Symptome der Anämie: Blässe, verminderte Belastbarkeit, Tachykardie bei geringer Belastung
- paraneoplastische Syndrome

Weitere Symptome aufgrund von Metastasen sind Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und / oder pleuraler Metastasierung, seltener Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen oder neurologische Symptome bei cerebraler Metastasierung.

4 Diagnose

4.1 Diagnostik

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, gefolgt von der Ausbreitungsdiagnostik (Staging) bei gesicherter Diagnose, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Diagnostik bei neu auftretenden Symptomen und zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging)

Diagnostik	Untersuchung	Anmerkung
------------	--------------	-----------

Tabelle 2: Diagnostik bei neu auftretenden Symptomen und zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging)

neu aufgetretene Symptome	digitale rektale Untersuchung	
	komplette Koloskopie mit Biopsie	spätestens postoperativ, falls präoperativ nicht durchführbar
	Rektoskopie / Sigmoidoskopie mit Biopsie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
	virtuelle Koloskopie	bei nicht durchführbarer Koloskopie

Tabelle 2: Diagnostik bei neu auftretenden Symptomen und zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging)

Ausbreitung / Therapieplanung	starre Rektoskopie	
	MRT kleines Becken	+ EUS (Endosonographie) bei geplanter Strahlentherapie
	CT + EUS	Alternative zu MRT
	gynäkologische Untersuchung	bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Infiltration von Vagina oder Uterus
	Zystoskopie	bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Infiltration der Blase
	Sphinktermanometrie	bei klinischem Verdacht auf Funktionsstörung
	Sonographie Abdomen	Empfehlung S3 Leitlinie
	CT Abdomen oder MRT Abdomen	zusätzlich empfohlen bei sonographischem V. a. Lebermetastasen oder bei nicht optimaler, tadelloser Beurteilbarkeit in der Sonographie
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	Empfehlung S3 Leitlinie
	CT Thorax	zusätzlich empfohlen
	CEA	

Die Positronenemissionstomographie (PET) gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des Rektumkarzinoms.

4.2 Klassifikation

Die Klassifikation der Größe des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der TNM Kriterien. Die Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fasst diese Kriterien in Stadien zusammen, s. Tabelle 3.

*Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien (UICC)**

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T3a (< 1 mm)		
	T3b (1 - 5 mm)		
	T3c (5 - 15 mm)		
	T3d (> 15 mm)		
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1 - 2	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIB	T3 - 4	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIC	alle T	N2 ($\geq$ 4 betroffene LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1

*Legende: *siehe [1]*

Zusätzlich wird das Rektumkarzinom unterteilt nach dem kaudalen Ende des Primärtumors zur Anokutanlinie. Die Definitionen der Abstände des Primärtumors zur Anokutanlinie sind in den verschiedenen Klassifikationen nicht vollständig identisch, siehe Tabelle 4.

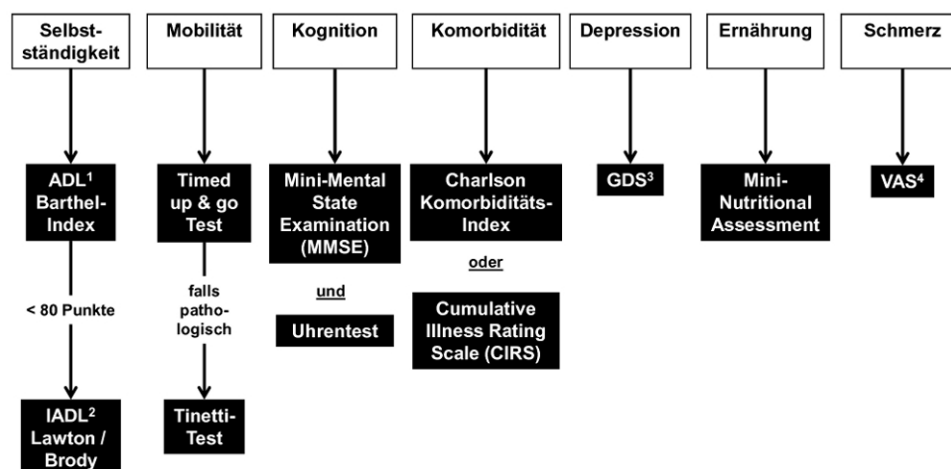
Tabelle 4: Klassifikation der Lokalisation des Rektumkarzinoms nach dem Abstand des kaudalen Endes des Primärtumors zur Anokutanlinie

Klassifikation	UICC [1]	ESMO [9]
unteres Rektumdrittel	< 6 cm	< 5 cm
mittleres Rektumdrittel	> 6 - 12 cm	> 5 - 10 cm
oberes Rektumdrittel	> 12 - 16 cm	> 10 - 15 cm

4.3 Geriatrisches Assessment

Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe Abbildung 2 und Wissensdatenbank Geriatrisches Assessment . Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests orientiert sich am klinischen Eindruck und an der geplanten Behandlung.

Abbildung 2: Tests für das Geriatrische Assessment

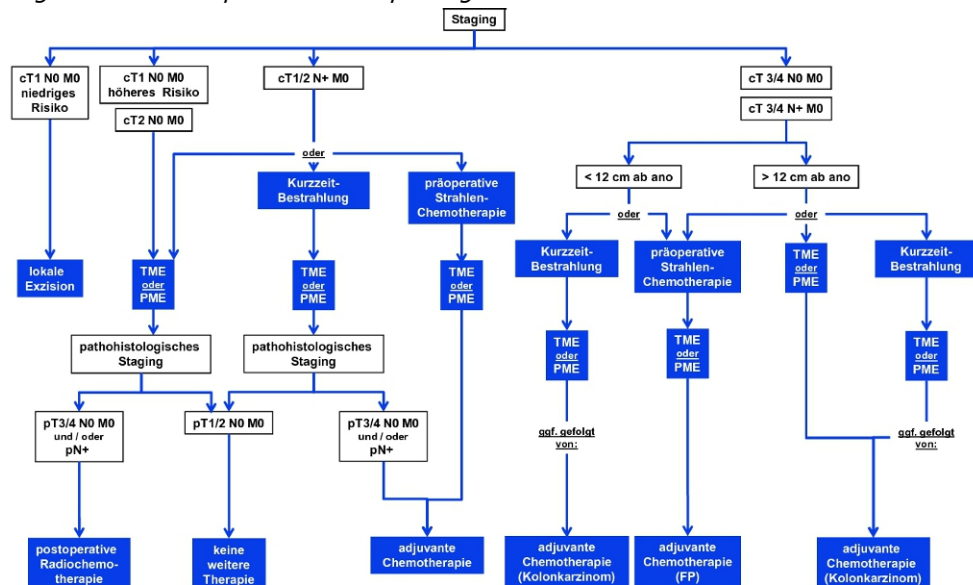


Legende: ¹ADL - Activity of Daily Living; ²IADL - Instrumental Activities of Daily Living; ³GDS - Geriatrische Depressionsskala; ⁴VAS - Visuelle Analogskala;

5 Therapie

Grundlage der Behandlungsempfehlung an den Patienten ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren [9, 10]. Therapie - Algorithmen sind in Abbildung 3 und 4 dargestellt.

Abbildung 3: Stadienadaptierter Therapie-Algorithmus für die Stadien I-III



Legende: FP - Fluoropyrimidine; PME - Partielle Mesorektumexzision; TME - Totale Mesorektumexzision;

5.1 Stadium I

Das Stadium I umfasst die T-Stadien T1 und T2. Entscheidende Maßnahme ist die radikale Operation unter onkologischen Gesichtspunkten. Eine Sonderform ist das Stadium T1 mit niedrigem Rezidivrisiko.

5.1.1 T1 (niedriges Risiko)

Bei Karzinomen im Stadium pT1 ist die lokale chirurgische Tumorexzision (Vollwandexzision) als alleinige therapeutische Maßnahme ausreichend, wenn die folgenden Bedingungen zur Einstufung in eine Niedrig - Risiko - Situation erfüllt sind:

- Durchmesser < 3 cm
- G1 / 2: gute oder mäßige histologische Differenzierung
- L0: keine Infiltration von Lymphgefäßen
- V0: keine Infiltration von Blutgefäßen
- R0: komplette Resektion

Die Exzision kann transanal als mikrochirurgische Vollwandexzision oder als direkte Tumorexzision erfolgen.

5.1.2 T1 (höheres Risiko) - T4

cT1 Karzinome mit Grading G3-4 haben ein höheres Rezidivrisiko. Bei dieser Gruppe und bei allen anderen T Stadien gilt als Standard die Mesorektumexzision mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets, technisch in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms:

- unteres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von ≤ 2 cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- mittleres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von ≤ 5 cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- oberes Rektumdrittel: partielle Mesorektumexzision mit einem minimalen distalen Abstand ≤ 5 cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand oder TME.

5.1.3 Perioperative Therapie

Im Stadium I führt weder eine präoperative noch eine postoperative Strahlentherapie oder eine medikamentöse Tumorthherapie zu einer weiteren Reduktion der Rezidivrate.

5.2 Stadien II und III

Der Therapieanspruch in den Stadien II und III ist kurativ. Rezidive treten vor allem lokal, in der Leber und / oder in der Lunge auf. Die lokale Rezidivrate nach TME liegt bei 5-12% nach TME, die systemische Rezidivrate bei 35-45% in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie weiteren biologischen und individuellen Risikofaktoren. Aufgrund der anatomischen Situation im kleinen Becken sind Lokalrezidive bei Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel besonders komplikationsträchtig. Ihre Verhinderung ist ein eigenes Therapieziel. Durch präoperative Radiochemotherapie oder Kurzzeitbestrahlung und qualitätsgesicherte Chirurgie kann die Lokalrezidivrate auf 5-10% gesenkt werden [11]. Die systemische perioperative medikamentöse Tumorthherapie trägt zur Reduzierung der Lokalrezidivrate bei und wird mit dem Ziel der Verhinderung von Fernmetastasen empfohlen [12].

Im Stadium II und III ist die Primärtherapie abhängig von der Tumorlokalisation, siehe Abbildung 1. Für Karzinome im unteren und mittleren Rektumdrittel wird die präoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie empfohlen. Bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel wird der Nutzen der Strahlentherapie kontrovers diskutiert. Für diese Patienten kann auch ein Vorgehen analog zum Kolonkarzinom erfolgen, siehe Leitlinie Kolonkarzinom .

5.2.1 Operation

5.2.1.1 Onkologische Grundsätze

Die Resektion des Primärtumors ist zentrales Element der kurativen Therapie. Die Qualität des chirurgischen Eingriffs hat erheblichen Einfluss auf die Prognose. Onkologische Grundsätze für die Operation sind:

- Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mit Entnahme und histologischer Aufarbeitung von ≥ 12 Lymphknoten
- angemessener Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe
- Respektierung der Intaktheit der Faszie des Mesorektums ohne Verletzung derselben
- En - Bloc - Resektion von tumoradhärenten Organen
- Schonung der autonomen Beckennerven

Standard für die unteren beiden Rektumdrittel ist die Totale Mesorektumresektion (TME). Im oberen Rektumdrittel wird eine PME empfohlen, Ergebnisse von Studien zur TME bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel stehen aus.

5.2.1.2 Operationstechnik

Standard ist die Mesorektumexzision mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets, technisch in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms:

- unteres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von ≤ 2 cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- mittleres Rektumdrittel: totale Mesorektumexzision (TME) mit einem minimalen distalen Abstand von ≤ 5 cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrand
- oberes Rektumdrittel: partielle Mesorektumexzision (PME) mit einem minimalen distalen Abstand ≤ 5 cm, gemessen vom makroskopischen Tumorrang

5.2.1.3 Zugang

Standard ist die offene Operationstechnik. Eine Alternative ist die laparoskopische Operation. Vorteil der offenen Operation ist die kürzere Operationszeit und die kürzere Lernkurve seitens des Chirurgen. Wesentliche Vorteile der laparoskopischen Operation sind das bessere kosmetische Ergebnis und der frühere postoperative Kostenaufbau. Im Rahmen der Fast Track Chirurgie, die für die offene und laparoskopische Rektumchirurgie angewandt wird, sind die Vorteile der laparoskopischen Chirurgie wie schnellere Mobilisation und kürzerer Krankenhausaufenthalt kaum noch signifikant. Die laparoskopische Operation kann in spezialisierten Zentren, am besten unter Studienbedingungen, durchgeführt werden.

5.2.1.4 Besondere Situationen

Besondere lokale Situationen sind Ileus, Tumorperforation, Darmperforation oder Infiltration in benachbarte Organe. Bei diesen Patienten ist das Rektumkarzinom

in der Regel lokal fortgeschritten, so dass die Resektion im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes positioniert ist. Bei Patienten mit hereditärer Erkrankung sind die Art der genetischen Belastung, Voroperationen und das Gesamtkonzept der Betreuung zu berücksichtigen.

5.2.2 Strahlentherapie

5.2.2.1 präoperativ

Die Strahlen- und die Strahlenchemotherapie senken das lokoregionale Rezidivrisiko und können zur Erhöhung der Heilungsrate beitragen. Das Zielvolumen schließt die Region des Primärtumors sowie die mesorektalen, präsakralen und iliakal internen Lymphabflusswege ein.

Wegen der besonderen Problematik lokaler Rezidive beim Rektumkarzinom wurde die Strahlentherapie intensiv im Rahmen präoperativer Studienkonzepte evaluiert. Alternativen sind die kurzzeitige Bestrahlung mit hohen Einzeldosen (5 x 5 Gy) oder die längerzeitige Bestrahlung mit Einzeldosen von 1,8 - 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 - 50,4 Gy.

Die präoperative, konventionell fraktionierte Bestrahlung kann zu einem signifikanten Downsizing führen, senkt das lokale Rezidivrisiko, erhöht die Rate von Patienten mit krankheitsfreiem Überleben und führte in einem Teil der frühen randomisierten Studien zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensraten, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom . Mit Ausnahme des Downsizing gilt dies auch für die neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung. Bei Patienten mit großen lokal fortgeschrittenen Tumoren, bei denen die Tumorverkleinerung das Therapieziel ist, wird daher wegen der höheren lokalen Wirksamkeit die kombinierte Strahlenchemotherapie empfohlen.

Eine Verlängerung des Zeitintervalls zwischen Ende der Bestrahlung und Zeitpunkt der Operation auf 6 - 8 Wochen ist in retrospektiven Studien mit einer höheren Rate pathohistologischer Remissionen assoziiert.

5.2.2.2 postoperativ

Eine ausschließliche adjuvante (postoperative) Strahlentherapie hat keinen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit, aber auf die Verringerung der Lokalrezidivraten bei zuvor nicht bestrahlten Patienten, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom .

Nach inkompletter Vorderwandresektion im Stadium I ist die Strahlentherapie eine experimentelle Option im Rahmen klinischer Studien.

5.2.3 Strahlenchemotherapie

Im Vergleich zur präoperativen alleinigen, konventionell fraktionierten Strahlentherapie führt die kombinierte Strahlenchemotherapie zu höheren pathohistologischen Remissionsraten und einer verbesserten lokoregionären Kontrolle. Eine Erhöhung der Rate von Patienten mit krankheitsfreiem Überleben oder Gesam-

tüberlebensrate wurde in den bisher publizierten Studien nicht erzielt, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom .

Die präoperative Strahlenchemotherapie ist einer postoperativen, adjuvanten Strahlenchemotherapie bezüglich des Langzeitüberlebens mindestens gleichwertig. Wegen der niedrigeren Lokalrezidivraten und der geringeren Langzeittoxizität wird die präoperative Strahlenchemotherapie bei Patienten in den Stadien cT3 und cT4 als Standard empfohlen.

5-Fluorouracil (5FU) ist das wirksamste Medikament in der kombinierten Strahlenchemotherapie, mit einer niedrigen Nebenwirkungsrate. Die Gabe als kontinuierliche Infusion während der Bestrahlung ist effektiver als die Bolustherapie. Eine Modulation des 5-FU Metabolismus durch Folinsäure verbesserte die Langzeitergebnisse nicht. Capecitabin ist 5-FU nicht unterlegen, führte sogar zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Die Langzeitergebnisse randomisierter Studien zur Kombination von 5-FU oder Capecitabin mit Oxaliplatin stehen aus, so dass diese Kombinationen außerhalb von Studien für die Radiochemotherapie derzeit nicht empfohlen werden. Details zu Dosierung und Applikation der Chemotherapie sind im Anhang Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle zusammengefasst.

5.2.4 Adjuvante (postoperative) Chemotherapie

Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie sollte eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.

Deren therapeutischer Stellenwert beim Rektumkarzinom, v.a. in der modernen Ära nach kombinierter Radiochemotherapie, wird jedoch kontrovers beurteilt, da lediglich eine numerische, aber keine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitsfreien bzw. des Gesamtüberlebens in den kontrollierten Studien gezeigt wurde, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom . Subgruppenanalysen suggerieren, dass am ehesten Patienten nach gutem Ansprechen auf eine präoperative Strahlenchemotherapie (ypT0-2) von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Ergebnisse prospektiver klinischer Studien zur Risiko-adaptierten Selektion von Patienten für die postoperative Systemtherapie stehen aus. Insbesondere das Vorgehen nach einer kompletten pathohistologischen Remission wird derzeit kontrovers diskutiert. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte der Grad der pathohistologischen Remission nicht zur Entscheidung zwischen Nachsorge versus Fortsetzung der Chemotherapie herangezogen werden.

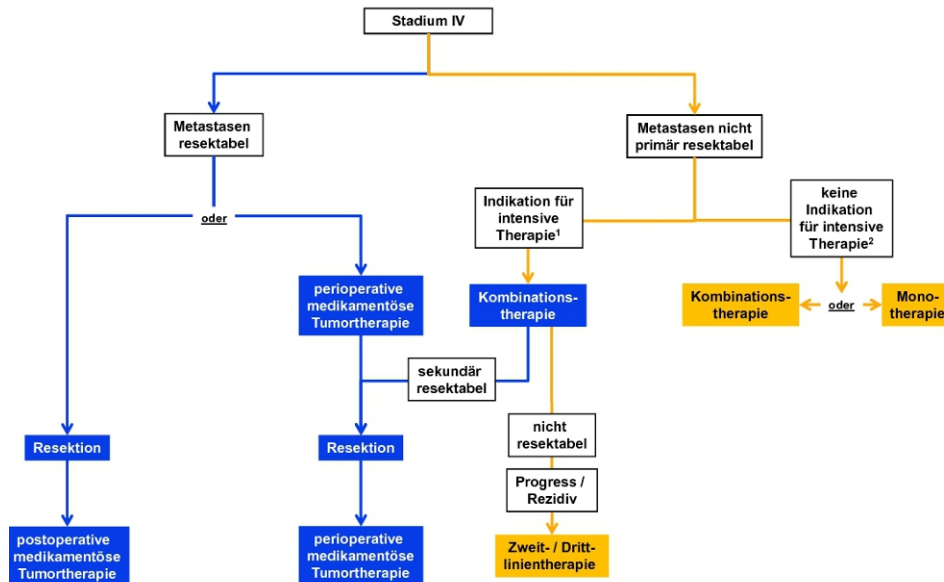
Bei Patienten mit Lokalisation des Karzinoms im oberen Rektumdrittel, die keine präoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie erhalten haben, wird im Stadium III ein Vorgehen analog zum Kolonkarzinom empfohlen. Kriterien für eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II sind in der Leitlinie Kolonkarzinom zusammengestellt.

5.3 Stadium IV

Das Therapieziel von Patienten im Stadium IV galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Pati-

enten mit synchron hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom ein kuratives Potential besteht [13, 14]. Ein kuratives Potential besteht auch bei Patienten mit hepatischem Rezidiv (s. Kapitel 5.3.1. und 5.3.1.1.), siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus im Stadium IV



Legende: ¹Kriterien: potenziell resektable Leber- und / oder Lungenmetastasen nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie; tumorbedingte Symptome, Organkomplikationen oder rascher Progress

²Kriterien: multiple Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und / oder schwere Komorbidität

³BSC - Best Supportive Care

Die deutsche S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom schlägt eine pragmatische Einteilung der Patienten im Stadium IV in drei Gruppen vor [7], orientiert an der primären Zielsetzung ihrer Therapie:

Gruppe 1

- resektable Leber- und / oder Lungenmetastasen

Gruppe 2

- Leber- und / oder Lungenmetastasen, potenziell resektabel nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie und klinisch operabel
- tumorbedingte Symptome, Organkomplikationen oder rascher Progress

Gruppe 3

- multiple Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und / oder schwere Komorbidität

5.3.1 Stadium IV mit resektablen Metastasen

Die krankheitsfreie Überlebensrate von Patienten mit resektablen Leber- oder Lungenmetastasen beträgt bis zu 50 % nach 5 Jahren. Als Kriterium für die Resektabilität von Metastasen gilt das Erreichen einer R0 Situation.

Neben der technischen Frage der Resektabilität von Metastasen haben Kriterien der Tumorbiologie einen wesentlichen Einfluss auf die Rezidivrate. Bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms wurden verschiedene Modelle zur Berechnung und zur prognostischen Bewertung von Risikofaktoren entwickelt. Weit verbreitet ist die Anwendung der Kriterien nach Fong [15], siehe Tabelle 5. Sie beruhen auf Daten primär chirurgisch behandelter Patienten ohne perioperative medikamentöse Tumorthherapie. Der Risiko-Score unterstützt eine Nutzen-Risiko-Abschätzung. Er ist kein statisches Instrument zur Festlegung von Kontraindikationen. Neuere retrospektive Analysen zeigen, dass diese Kriterien auch bei Resektion nach perioperativer Chemotherapie Gültigkeit besitzen [16].

Tabelle 5: Risiko - Score*

• nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose • krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen < 12 Monate • > 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung • CEA präoperativ > 200 ng / ml • größter Metastasendurchmesser > 5 cm in der präoperativen Bildgebung		
Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, ein Score fasst dies zusammen:		
Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in % [15, 16]
0	niedrig	60 - 75
1 - 2	intermediär	40 - 45
3 - 5	hoch	15 - 30

Legende: *siehe [15]

5.3.1.1 Resektion von Lebermetastasen

Die Resektion der Metastasen ist zentraler Bestandteil des kurativen Konzeptes. Eine einheitliche Festlegung von Kriterien für die Resektabilität von Lebermetastasen gibt es nicht. Folgende Bedingungen sollten erfüllt sein:

- Ausschluss nicht resektabler, extrahepatischer Metastasen

- > 30 % funktionsfähiges, residuales Lebergewebe postoperativ
- ausreichender Sicherheitsabstand zu kritischen Lebergefäßen
- keine hepatische Insuffizienz, keine Leberzirrhose Child B oder C
- ECOG 0 - 2
- keine schwere Komorbidität

Entscheidungen über die Resektabilität von Lebermetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Standard bei der lokalen Therapie von Lebermetastasen ist die offene chirurgische Resektion mit oder ohne perioperative medikamentöse Tumorthherapie. Alternative, weniger invasive, ablativ Verfahren sind die Radiofrequenzablation, die Lasertherapie oder die stereotaktische Bestrahlung. Für diese Behandlungsformen liegen nur sehr wenige Daten zum Gesamt-Überleben vor. Vergleichende, randomisierte Studien zur onkologischen Gleichwertigkeit dieser Therapieansätze gibt es nicht. Sie werden bei kurativen Konzepten außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

5.3.1.2 Resektion von Lungenmetastasen

Isolierte Lungenmetastasen sind seltener. Die Kriterien für die Resektabilität von Lungenmetastasen sind nicht eindeutig definiert. Folgende Bedingungen sollten erfüllt sein:

- Ausschluss nicht resektabler, extrapulmonaler Metastasen
- R0 Resektion möglich
- ausreichendes pulmonales Residualvolumen postoperativ
- ECOG 0 - 2
- keine schwere Komorbidität

Entscheidungen über die Resektabilität von Lungenmetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Standard bei der lokalen Therapie von Lungenmetastasen war die offene chirurgische Resektion. Eine Alternative sind minimal invasive Resektionen mittels Video - unterstützter Thorakoskopie, wobei hierbei der intraoperative Ausschluss okkult Lungenmetastasen kritisch zu bewerten ist.

5.3.1.3 Perioperative medikamentöse Tumorthherapie bei resektablen Metastasen

Als medikamentöse Tumorthherapie bei resektablen Lebermetastasen wird in den meisten Ländern -basierend auf den Daten der Phase III EORTC 40983 Intergroup Studie- die perioperative Therapie mit FOLFOX, jeweils 3 Monate prä- und postoperativ eingesetzt [13]. Diese Studie war in der primären Intent-to-treat - Analyse negativ. Bei den Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde mit einer perioperativen Therapie das Rezidivrisiko in Relation zur alleinigen chirurgischen Resektion absolut um 8.1% verbessert (HR = 0.77; P= 0.041). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8.5 Jahren betrug die mittlere Verlängerung der Überlebenszeit 8,1 Monate, was statistisch nicht signifikant war.

Wenn eine perioperative Chemotherapie nicht erfolgt/realisiert wird, sollte postoperativ eine Chemotherapie, gleichfalls präferenziell mit FOLFOX erfolgen, siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom .

5.3.2 Stadium IV mit potentiell resektablen Metastasen - Konversionstherapie

Durch eine sogenannte Konversionstherapie kann die Gruppe der Patienten mit potentiell resektablen Metastasen vergrößert werden. Ziel dieser Therapie ist es, durch Verkleinerung (Downsizing) der Metastasen eine technische Resektabilität zu erreichen. Entsprechend werden Therapieprotokolle mit hohen Ansprechraten empfohlen. Ergebnisse großer randomisierter Studien zur optimalen Medikamentenkombination in dieser Patientengruppe liegen nicht vor. In randomisierten und nicht-randomisierten Phase-II Studien wurden Zweifachkombinationen plus Antikörper oder Dreifachkombinationen aus der palliativen Situation eingesetzt, siehe 5. 3. 3. Stadium IV palliative Therapie . In Studien mit unselektiertem Patientengut waren zwischen 5 und 25%, bei ausschließlicher Lebermetastasierung bis zu 40% der initial nicht resektablen Patienten sekundär resektabel. Empfohlen werden 4 - 12 Zyklen in Abhängigkeit vom Therapieerfolg. Nach Eintreten der Operabilität sollte die Operation baldmöglichst geplant werden, nicht erst nach Erreichen der maximalen Remission. So wird eine Verstärkung der Lebertoxizität mit konsekutiver Steigerung der chirurgischen Morbidität vermieden. Bei einer Konversionstherapie wird alle 8-10 Wochen ein Restaging durchgeführt mit Diskussion der CT- oder MRT Bilder in der interdisziplinären Tumorkonferenz. Die Operation sollte 4 Wochen nach Ende der medikamentösen Tumorthherapie durchgeführt werden, bei Bevacizumab-haltiger Therapie nach 6 Wochen.

5.3.3 Palliative Therapie

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 35-45% der Rektumkarzinom-Patienten Fernmetastasen auf. Bei einer Subgruppe von Patienten ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich, siehe 5. 3. 1. Stadium IV mit resektablen Metastasen und 5. 3. 2. Stadium IV mit potentiell resektablen Metastasen nach Downstaging.

Bei der Mehrzahl der Patienten im Stadium IV ist die Therapie palliativ. Sie entsprechen der Gruppe 3, siehe Kapitel 5. 3.. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden.

5.3.3.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Konzept

Bestandteile der medikamentösen Tumorthherapie sind

- Fluoropyrimidine: 5-Fluorouracil / Folinsäure, Capecitabin
- weitere Zytostatika: Irinotecan, Oxaliplatin
- monoklonale Antikörper Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab

Die publizierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien sind in Studienergebnisse Kolorektales Karzinom zusammengestellt. Aus den vorliegenden Daten lassen sich folgende Anhaltspunkte für eine Therapieentscheidung ableiten [9, 10]:

- In der Erstlinientherapie steigert die Kombination von Fluoropyrimidinen mit Oxaliplatin oder Irinotecan die Remissionsraten von 25-30 % auf 40-50%.
- Die Hinzunahme eines monoklonalen Antiköpers zur Kombinationschemotherapie steigert die Remissionsraten in der Erstlinientherapie für EGF-Rezeptor Antikörper auf bis zu 60%, für Bevacizumab auf bis zu 50 %. Das progressionsfreie Überleben wird in der Mehrzahl der Studien signifikant verlängert, die Daten bzgl. der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sind nicht einheitlich.
- Auch in der Zweitlinientherapie steigern Kombinationen die Remissionsraten und das progressionsfreie Überleben.
- Konzeptionelle Alternativen in der Erstlinientherapie sind eine intensive Induktionstherapie (zwei verschiedene Zytostatika, ggf. plus ein monoklonaler Antikörper oder drei verschiedene Zytostatika) mit Erhaltungstherapie-Elementen oder eine Sequenztherapie mit konsekutivem Einsatz der verschiedenen Wirksubstanzen. In randomisierten Studien zeigte sich mit der intensiveren Kombination ein längeres progressionsfreies Überleben. Für Kombinationstherapien ohne Antikörper sind jeweils Studien verfügbar, in denen eine Sequenztherapie ähnliche Ergebnisse wie eine initiale Kombination erbrachte. Die Überlebenszeiten sind jedoch in beiden Studienarmen gleich und vergleichsweise kurz.
- Kombinationstherapien sind mit stärkeren Nebenwirkungen belastet.
- Der Primärtumor kann in der reinen Palliativsituation in situ verbleiben, wenn Symptome des Primärtumors nicht für ein anderes Vorgehen sprechen.

Die Strategie und die Auswahl der Medikamente werden durch das Behandlungsziel, die Biologie des Karzinoms, eine vorherige adjuvante Therapie, das biologische Alter und etwaige Komorbidität bestimmt. Der einzige therapieentscheidende Biomarker ist der *KRAS* Mutationsstatus. Biologische Testverfahren für die Auswahl der optimalen Therapie, z. B. Gensignatur oder In-vitro Sensitivität, sind bisher nicht ausreichend prospektiv validiert. Auch das Monitoring mittels der Bestimmung zirkulierender Tumorzellen ist kein Standardverfahren.

Für Patienten, deren Tumorerkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel und dem *KRAS* Status bestimmt. Die Zweit- oder Drittlinientherapie erfolgt individualisiert. Folgende Grundsätze sollten Beachtung finden:

- Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden.
- Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem 5-FU-Derivat gewählt werden.
- Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, kann in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden. Für den Einsatz von FOLFIRI-Bevacizumab in der Zweitlinientherapie liegen keine Daten vor. Eine Fortführung von Bevacizu-

mab über den Progress hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamt-Überlebenszeit.

- Patienten mit KRAS Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen EGFR Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus EGFR Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden, siehe Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle. Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.
- Der Einsatz von Panitumumab nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa.

Für alle Phasen der medikamentösen Tumorthherapie gilt, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen regelmäßig, d. h. bei jedem Therapiezyklus, durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laboranalysen überwacht werden sollte. Das Ansprechen auf die Medikamentöse Tumorthherapie wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

5.3.3.2 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen

Die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien mit den einzelnen Substanzen und den Kombinationen sind in Studienergebnisse Kolorektales Karzinom zusammengefasst.

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper. In Kombination mit 5-FU / Folinsäure, Capecitabin, Irinotecan oder Oxaliplatin werden Remissionsraten von 40 - 45% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht. In Kombination mit Irinotecan und 5-FU Bolus-Protokollen wurde eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit erreicht. Bevacizumab ist sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie effektiv. Eine Fortsetzung der Bevacizumab Therapie über den Progress hinaus führte in einer randomisierten klinischen Studie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 1,4 Monate. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltener kritische Komplikationen sind arterielle thrombembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

Capecitabin

Basismedikament in der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom seit mehr als 30 Jahren ist 5-Fluorouracil. Capecitabin ist ein orales Fluoropyrimidin, das im Körper zu 5-FU metabolisiert wird. In klinischen Vergleichsstudien war es mindestens so effektiv wie die 5-FU Bolus / Folinsäure Therapie. In der Monotherapie werden Remissionsraten bei bis zu 25%, in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin bei bis zu 45% der Patienten erzielt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom.

Cetuximab

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF Rezeptor. Die Remissionsrate als Monotherapie in der Zweitlinie liegt bei 8 %. Patienten mit Mutationen des *KRAS* Gens in Kodon 12, 13 oder 61 sprechen nicht auf die Therapie an. In der Erstlinientherapie bei Patienten mit *KRAS* Wildtyp werden Remissionsraten von 55 - 60% erzielt, jeweils in Kombination mit 5-FU / Folinsäure und Irinotecan oder Oxaliplatin. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird verlängert. Die Daten zum Gesamtüberleben sind uneinheitlich. Da es Hinweise auf eine bislang nicht verstandene negative Interaktion mit Capecitabin und Bolus 5-FU-Protokollen gibt, wird die Kombination von Cetuximab mit oralen Fluoropyrimidinen und Bolus 5-FU Protokollen nicht empfohlen. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftrat, waren eine Akne - förmige Dermatitis und Infusionsreaktionen.

5-Fluorouracil

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom vor. Das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis hat die intravenöse Dauerinfusion über 24 - 48 Stunden nach einer vorherigen Gabe von Folinsäure, die Remissionsraten betragen bis zu 30%. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patienten mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie, neutropenischem Fieber, schwerer ulzeröser Mukositis u. a..

Irinotecan

Irinotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. In Kombination mit 5-FU / Folinsäure betragen die Remissionsraten 40 - 50%. Das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit werden verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Diarrhoe, Übelkeit / Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

Mitomycin

Mitomycin ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum. In Kombination mit 5-FU steigert es die Remissionsraten und verlängert die progressionsfreie Überlebenszeit. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in auftraten, war Thrombozytopenie. Seltene kritische Komplikation sind ein hämolytisch-urämisches Syndrom und Lungenfibrose.

Oxaliplatin

Dieses Platinderivat ist hoch wirksam in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-FU/Folinsäure, Capecitabin). In der Erstlinientherapie steigert es die Remissionsraten auf 40 - 60% und verlängert das progressionsfreie Überleben. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Übelkeit / Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie. Die intravenöse Gabe von Calcium und Magnesium kann das Polyneuropathie-Risiko möglicherweise reduzieren.

Panitumumab

Panitumumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF Rezeptor. Bei Patienten mit KRAS Wildtyp - Tumoren liegt die Remissionsrate in der Zweitlinie bei 10% für die Monotherapie und bei 35% für die Kombination mit FOLFIRI nach Versagen von Oxaliplatin ± Bevacizumab. Patienten mit Mutationen des KRAS Gens in Kodon 12 oder 13 sprechen nicht auf die Therapie an. In der Erstlinien-therapie bei Patienten mit KRAS Wildtyp werden Remissionsraten von 55 % erzielt, in Kombination mit 5-FU / Folinsäure und Oxaliplatin. Das progressionsfreie Überleben wurde bei Patienten mit KRAS Wildtyp signifikant verlängert. Bei Patienten mit KRAS Mutation wird die progressionsfreie Überlebenszeit durch Panitumumab verkürzt. Schwere Nebenwirkung (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftrat, war eine akneiformige Dermatitis.

Informationen zum Zulassungsstatus sind in Kolorektales Karzinom Zulassung zusammengefasst.

5.3.3.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Therapiesteuerung

Neben der Wahl der Medikamente ist die Steuerung der Therapie von besonderer Wichtigkeit. In mehreren Studien wurde das Konzept einer kontinuierlichen Chemotherapie mit einer intermittierenden Therapie verglichen, siehe Kolorektales Karzinom Studienergebnisse .

Für die Oxaliplatin-haltige Kombinationstherapie wird nach einer Induktionsphase von 4-6 Monaten eine Deeskalation auf 5-FU Monotherapie empfohlen. Bei Progression unter der Erhaltungstherapie sollte Oxaliplatin re-induziert werden.

Geplante Therapiepausen führen zu einer Verkürzung der Überlebenszeit um etwa 6 Wochen. Dieser Effekt ist gegen die geringere Toxizität und die bessere Lebensqualität abzuwägen. Wenn bei Patienten mit indolentem Krankheitsverlauf und palliativem Behandlungsziel zugunsten einer Therapiepause entschieden wird, sollte engmaschige bildgebende Verlaufskontrollen vorgesehen werden.

Randomisierte klinische Studien zur optimalen Therapiedauer monoklonaler Antikörper stehen aus. Aus der randomisierten NO16966 Studie kann abgeleitet werden, dass Bevacizumab bis zum signifikanten Krankheitsprogress unter der Therapiestrategie gegeben werden sollte. Für Panitumumab und Cetuximab liegen bislang nur vorläufige Daten vor, aus denen keine eindeutigen Schlussfolgerungen getroffen werden können.

5.3.3.4 Lokale Therapie von Lebermetastasen

Standard der Therapie potenziell kurativ resektabler Lebermetastasen sind die peri- oder postoperative medikamentöse Tumorthherapie plus chirurgische Resektion. Bei solitärer, metachroner Lebermetastasierung <2cm und günstigem Fong Score sollte primär die operative Entfernung, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie, erfolgen.

Für die lokale Therapie von irresektablen Lebermetastasen sind unterschiedliche Verfahren vornehmlich aus Fallserien beschrieben worden. Am besten evaluiert

ist die intraarterielle Leberperfusion. Im Vergleich zur intravenösen Therapie mit 5-FU / Folinsäure führt sie zu höheren Remissionsraten, aber nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Besser belegt ist die Wirkung der systemischen Chemotherapie [17].

Weitere Ansätze sind die Radiofrequenzablation, die Lasertherapie, die stereotaktische Radiotherapie oder SIRT (selective internal radiation therapy). Randomisierte klinische Studien zum Vergleich dieser Methoden mit medikamentöser Tumorthherapie liegen bislang nicht vor. Als ergänzende Maßnahmen zur systemischen Chemotherapie sind sie im Einzelfall zu prüfen. Die Indikationsstellung soll in der interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung des Gesamtherapiekonzepts und der potentiellen, z. T. erheblichen Toxizität besprochen werden.

5.3.3.5 Peritonealkarzinose

Patienten mit Peritonealkarzinose haben eine schlechte Prognose. Die mittlere Überlebenszeit ist signifikant schlechter als bei anderen Metastasenmanifestationen. Eine zytoreduktive chirurgische Intervention und hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) sollte außerhalb von klinischen Studien nur an spezialisierten Zentren bei selektionierten Patienten erwogen werden. Kriterien sind guter Allgemeinzustand, lokalisierte und ausschließlich peritoneale Metastasierung ohne Aszites, potenziell R0-Resektabilität. Eine spezifische palliative Maßnahme bei nicht beherrschbarem, punktionspflichtigem Aszites kann die intraperitoneale Applikation des Antikörpers Catumuxomab sein.

6 Rehabilitation

Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie von Patienten mit Kolonkarzinom können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Ziele der Rehabilitation sind Schulung in der Stomaversorgung, Wiedererlangung der Kontinenz, Förderung von regelmäßiger physischer Aktivität, Ernährungsschulung, Umgang und Überwindung von Rezidivangst und anderen psychoonkologischen Störungen sowie die berufliche Wiedereingliederung.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

7 Nachsorge

Die Nachsorge von Patienten mit kolorektalem Karzinom erfolgt strukturiert. Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der

Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom kann die intensive, strukturierte Nachsorge zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen [18], siehe Studienergebnisse Kolorektales Karzinom .

Nach Abschluss der Primärtherapie sind ggfs. folgende Untersuchungen erforderlich:

- Koloskopie, falls präoperativ nicht durchgeführt

Die Nachsorge erfolgt stadien- und risikoadaptiert, s. Tabelle 6.

Tabelle 6: Strukturierte Nachsorge

Untersuchung	Monate 3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X X	X X X	X X	X X X	X	X X X	X	X X X	X	X X	X	X X X	X	X X X	X	X X X
CEA	X X	X X X	X X	X X X	X	X X X	X	X X X	X	X X	X	X X X	X	X X X	X	X X X
Sonographie Abdomen		X		X		X		X				X		X		X
CT Abdomen / Thorax		X		X X		X		X X		X		X X		X X		X X
Koloskopie				X X								X X		X		

Legende:

X Empfehlungen in Deutschland

X Empfehlungen in Österreich

X Empfehlungen in der Schweiz

8 Literatur

1. Wittekind C, Meyer HJ: TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Darm, 8. Auflage 2012; 36 - 39
3. Krebsstatistik Austria http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html
4. Krebsstatistik Schweiz <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/onlinedb/stattab/01.topic.9.html>
5. Lynch HAT, Gatalica Z, Knezetic J: Molecular genetics and hereditary colorectal cancer: resolution of the diagnostic dilemma of hereditary polyposis colorectal cancer, Lynch syndrome, familial colorectal cancer type X and multiple polyposis syndromes. ASCO Educational Booklet, 2009. http://www.asco.org/ASCOv2/Education+%26+Training/Educational+Book?&vmview=edbk_detail_view&confID=65&abstractID=39
6. Algra AM, Rothwell PM: Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. *Lancet Oncol* 13:518-527, 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70112-2
7. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2004 / 2008, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/021-007I.pdf>
8. Balmana J, Castells A, Cervantes A: Familial colorectal cancer risk: Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 21:v78-v81, 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdq169
9. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A: Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21:v82-v86, 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdq170
10. Schmoll HJ, Aderka D, Van Cutsem E et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* in press, 2012
11. Gaedcke J, Liersch T, Hess C, Becker H, Rödel C, Ghadimi BM: Rektumkarzinom: Aktueller Stand der multimodalen Therapie - wann und wie? *Zentralbl Chir* 136:334-342, 2011. DOI: 10.1055/s-0031-1271581
12. Rödel C, Hofheinz R, Liersch T: Rectal cancer: state of the art in 2012. *Curr Opin Oncol* 24:441-447, 2012. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328352ea02
13. Nordlinger B, van Cutsem E, Gruenberger T et al.: Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 20:985-992, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdn735
14. Alberts SR: Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 (Epub). DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.007
15. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230:309-318, 1999. PMID: 10493478

16. Merkel S, Bialecki D, Meyer T et al.: Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. J Surg Oncol 100:349-357, 2009. DOI: 10.1002/jso.21346
17. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D: Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database of Systemic Reviews, CD007823, Issue 3, 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD007823.pub2
18. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systemic Reviews, CD002200, Issue 1, 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD002200.pub2

9 Aktive Studien

10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

Anhang Kolon- und Rektumkarzinom - medikamentöse Tumorthherapie

11 Studienergebnisse

Anhang Studienergebnisse kolorektales Karzinom

12 Zulassungsstatus

Anhang Zulassungsstatus Deutschland / Österreich

Anhang Zulassungsstatus Schweiz

13 Links

Deutsche ILCO, <http://www.ilco.de/start/home.html>

14 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz

Universitätsmedizin Mannheim

III. Medizinische Klinik

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

Tel: 0621 383-2854

Fax: 0621 383-2488

ralf.hofheinz@umm.de

Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatol. & Onkol.
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

Prof. Dr. med. Dirk Arnold

Klinik für Tumorbiologie
an der Albert-Ludwigs-Universität
Klinik für Internistische Onkologie
Breisacher Str. 117
79106 Freiburg
Tel: 0761 206-1800
Fax: 0761 206-1899
arnold@tumorbio.uni-freiburg.de

Prof. Dr. Markus Borner

Spitalzentrum
Klinik für Onkologie
Vogelsang 84
CH-2501 Biel
Tel: 0041 32 324 3714
markus.borner@spital-biel.ch

PD Dr. med. Gunnar Folprecht

Universitätsklinikum Carl-Gustav Carus
Universitätskrebszentrum / Medizin
Klinik und Poliklinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351 4584794
Fax: 0351 4585312
gunnar.folprecht@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. B. Michael Ghadimi

Klinik f. Allgemein- u. Viszeralchirurgie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel: 0551 398700
mghadimi@uni-goettingen.de

PD Dr. med. Ullrich Graeven

Kliniken Maria Hilf GmbH
Innere Medizin I
Klinik für Hämatologie, Onkologie
Viersener Str. 450
41063 Mönchengladbach
Tel: 02161 892-2201
Fax: 02161 892-2202
ullrich.graeven@mariahilf.de

Prof. Dr. med. Holger Hebart

Stauferklinikum
Zentrum Innere Medizin
Wetzgauer Str. 85
73557 Mutlangen
Tel: 07171 7011302
Fax: 07171 7011309
holger.hebart@stauferklinikum.de

Prof. Dr. med. Susanna Hegewisch-Becker

Onkologische Schwerpunktpraxis Hamburg Eppendorf
Eppendorfer Landstr. 42
20249 Hamburg
Tel: 040 4602001
Fax: 040 473547
hegewisch@hope-hamburg.de

Dr. med. Thomas Meybier

Klinik Bellevue
Fachklinik für onkologische Rehabilitation und Anschlußrehabilitation
Brüder-Grimm-Str. 20
63628 Bad Soden-Salmünster
Tel: 06056 72-107
Fax: 06056 72-150
dr.meybier@hamm-kliniken.de

Prof. Dr. med. Claus Rödel

Johann-Wolfgang-Goethe Universität
Universitätsklinikum Frankfurt a. M.
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.
Tel: 069 6301-5130
Clausmichael.Roedel@kgu.de

Univ.-Prof. Dr. Werner Scheithauer

Klinik f. Innere Med. I Abt. f. Onkologie
Währinger-Gürtel 18-20
AT-1090 Wien
Tel: 0043 1 404004445
Fax: 0043 1 404005462
werner.scheithauer@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll

Martin-Luther-Universität
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
Hämatologie/Onkologie
Ernst-Grube-Str. 40
06097 Halle
Tel: 0345 557-2606 oder -2924
Fax: 0345 557-2950
hans-joachim.schmoll@medizin.uni-halle.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Thaler

IV. Interne Abteilung
Klinikum Kreuzschwestern Wels GmbH
Grieskirchnerstr. 42
AT-4600 Wels
Tel: 0043 7242 415-3451
Fax: 0043 7242 415-3956
josef.thaler@klinikum-wels.at

15 Offenlegung potenzieller Interessenskonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen