



Die Therapie des Rektumkarzinoms im ständigen Umbruch

Schiffmann L^{1,2}

¹ Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Marburg

² Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Rostock

Beim Rektumkarzinom haben wir in den letzten zwei Jahrzehnten erhebliche Fortschritte in der Therapie erreichen können. Die Sensibilisierung der Chirurgen für die korrekten anatomischen Schichten einerseits und die multimodale Therapie führten zu einer signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate. Denn insbesondere das Lokalrezidiv bedingt eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bei den Betroffenen. Neben der radikalen Therapie sind beim frühen Rektumkarzinom aber auch lokale Verfahren etabliert, die mit einer geringen Morbidität und bestmöglichem Erhalt der Funktion einhergehen. Insgesamt sind bei der Therapie des Rektumkarzinoms drei wesentliche Aspekte zu berücksichtigen: Die Onkologie, mögliche Komplikationen der Therapie und der Funktionserhalt in Bezug auf Sexualität und Kontinenz.

Epidemiologie

Definitionsgemäß sind Rektumkarzinome bösartige Neubildungen, die 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie liegen – gemessen mit einem starren Rektoskop. Die Gruppe der Rektumkarzinome wiederum wird weiter unterteilt in Karzinome des oberen (12–16 cm), des mittleren (6 bis < 12 cm) und des unteren Drittels (0 bis < 6 cm) [1].

In Deutschland ist die Inzidenz der kolorektalen Karzinome insgesamt rückläufig seit Einführung der Vorsorgekoloskopie. Stattdessen steigt die Inzidenz der Frühkarzinome und Adenome an [2, 3]. Die Inanspruchnahme der Vorsorge ist insgesamt nicht so schlecht wie im Allgemeinen kommuniziert, da viele Patienten aufgrund von Symptomen koloskopiert werden und damit in der Statistik der Vorsorge verloren gehen – faktisch aber wie zur Vorsorge koloskopiert sind.

Insgesamt erkrankten im Jahr 2013 60.580 Personen an einem kolorektalen Karzinom in Deutschland, wovon etwas weniger als die Hälfte auf das Rektum entfiel. Im gleichen

Zeitraum starben 25.262 Erkrankte, was einer Sterberate von ca. 40 % entspricht [4].

Die meisten Rektumkarzinome treten sporadisch auf. Zur Risikogruppe für das Auftreten eines Rektumkarzinoms gehören Verwandte von Patienten mit kolorektalen Karzinomen, nachgewiesene oder mögliche Anlageträger für ein hereditäres Karzinom und Personen mit einer chronisch entzündlichen Darm-erkrankung.

Diagnostik

Aus dem Staging des Rektumkarzinoms in Kombination mit dem Allgemeinzustand des Patienten, der individuellen Risikobereitschaft sowie den Wünschen des Patienten ergibt sich die Therapie. Daher ist dem Staging und der Führung des Patienten ein hoher Stellenwert zuzuordnen.

Die Inhalte des Stagings sind in der 2017 aktualisierten S3-Leitlinie [1] vorgegeben. Zum lokalen Staging wird eine starre Rektoskopie zur Höhenlokalisation durchgeführt. Die Endosonographie kann die Infiltra-

tionstiefe besonders gut bei frühen Karzinomen differenzieren, das MRT erkennt die fortgeschrittenen Karzinome besser und kann insbesondere die Tumorabstände zu den Hüllfaszieren gut erkennen. Zur Suche nach Fernmetastasen sind die Abdomensonographie sowie das Röntgen des Thorax in zwei Ebenen empfohlen. In vielen Kliniken wird zur besseren Detektion und Dokumentation eine CT des Thorax und Abdomens statt der beiden vorhergenannten Untersuchungen durchgeführt. Als Ausgangsbefund für Verlaufskontrollen soll das CEA bestimmt werden. Zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms soll eine Komplettierung der Koloskopie angestrebt werden. Falls das nicht möglich ist, muss diese nach einer Operation erfolgen.

Da das lokale Staging die Tumorformel vor Einleitung der Therapie bestimmt, ist dessen Genauigkeit von entscheidender Bedeutung. Der Endoskopiker neigt reflexartig zur sofortigen Biopsie bei Sichtung eines Prozesses bei der Koloskopie. Allerdings könnte genau dieser „Reflex“ zu einem lokalen Overstaging führen [5]. Daher könnte es zielführen-



der sein, bei einem malignitätsverdächtigen Befund im Rektum zunächst das lokale Staging durchzuführen und dann die Biopsie zu entnehmen, es sei denn, der Befund kann *in toto* abgetragen werden. Der Anteil der overstagen Patienten wird mit bis zu 20 % angenommen [6, 7]. Um eine möglicherweise schlechte postoperative Funktion abschätzen zu können, sollte die Sphinkter- bzw. Kontinenzfunktion bereits zu diesem Zeitpunkt evaluiert und dokumentiert werden.

Therapie

In den von der DKG zertifizierten Darmkrebszentren wird beim Rektumkarzinom die Therapie prätherapeutisch in der interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen. In die Empfehlung geht neben dem Ergebnis des Stagings auch der Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten ein sowie zu berücksichtigende Studien. Für einen normal gesunden Patienten sind allgemeingültige Empfehlungen in der Leitlinie hinterlegt [1]:

Lokale Therapie

Das T1-low-risk-Karzinom wird lokal mit einer Vollwandresektion therapiert. Dieses Karzinom ist definiert als ein T1-Karzinom mit guter oder mäßiger Differenzierung ohne Lymphbahninfiltration bei einem Durchmesser von bis zu 3 cm. Bezüglich der Infiltrationstiefe in der Submukosa konnte in der letzten Leitlinie kein Konsens gefunden werden. Sicher scheint jedoch zu sein, dass die lokale Exzision bei einer sm1-Infiltration ausreichend ist. Dabei wird die Submucosa in Drittel eingeteilt (sm1–3). Durch die Definition der Einteilung ist die Infiltrationstiefe also nur bestimmbar, wenn die gesamte Submucosa auch im Präparat ist.

In Abhängigkeit des Abstandes zur Anokutanlinie stehen verschiedene

Resektionsmethoden zur Verfügung. So können tiefsitzende Karzinome transanal reseziert werden, Karzinome ab 2–3 cm Abstand gut in TEM-Technik und höhere als FTRD. Bei der TEM handelt es sich um die transanale endoskopische Mikrochirurgie, bei der mit einem Operationsendoskop transanal operiert wird. Die FTRD ist eine endoskopische Vollwandresektion. Der Defekt wird zeitgleich zur Resektion mittels OTSC-Clip verschlossen. Diese Methoden können selbstverständlich miteinander kombiniert werden. *Wichtig ist die R0-Resektion!*

Wenn sich in der histopathologischen Untersuchung wider Erwarten doch ein höheres Tumorstadium oder eine schlechtere Differenzierung herausstellen sollte, so ist die Prognose durch das zweizeitige Vorgehen im Falle einer radikalen Nachresektion nicht verschlechtert. Falls der Patient diese radikale Nachresektion dann ablehnen sollte, so kann eine adjuvante Radiochemotherapie erwogen werden [1].

Neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT)

Die Deutsche Rektumkarzinomstudie von 2004 veränderte das therapeutische Vorgehen nachhaltig [7]. Durch die neoadjuvante Radiochemotherapie konnte die Lokalrezidivrate halbiert werden. Allerdings zeigten Langzeitergebnisse dieser als auch der schwedischen und holländischen Studien keinen Überlebensvorteil durch die neoadjuvante Behandlung. Die lokale Kontrolle wird in allen lokalen Stadien verbessert, allerdings ist dieses erst ab uT3 deutlich. Die präoperative Evaluation der Lymphknoten ist insgesamt mit einer Sensitivität zwischen 50 und 80 % sowie einer Spezifität zwischen 75 und 80 % unzureichend. Durch die konsequente Verbesserung der chirurgischen Technik infolge der Einführung und

Schulung der Chirurgen in der Anwendung der TME ist der Anteil der Bestrahlung an der Verhinderung des Lokalrezidivs seit damals zurückgegangen. Der Abstand zur mesorektalen Hüllfaszie erscheint in Kombination mit einer guten TME entscheidend zu sein und gewinnt daher zunehmend an Bedeutung für die Indikationsstellung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie [8]. Eine radiale Infiltration in das perirektale Fettgewebe führt in der Kombination aus einem ausreichenden Abstand zur Faszie und einer guten TME zu einer einem T1-Stadium vergleichbaren lokalen Rezidivwahrscheinlichkeit.

Die Leitlinie empfiehlt im Stadium II und III die Durchführung der neoadjuvanten Radiochemotherapie für Tumoren im unteren und mittleren Rektumdrittel. Im oberen Rektumdrittel kann bei einem entsprechenden Risikoprofil (T4b-Karzinom) eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgen. In der aktuellen Fassung erlaubt die Leitlinie aber bereits Ausnahmen von dem skizzierten Vorgehen. So kann bei uT1/2 mit fraglicher Lymphknotenbeteiligung oder bei einer limitierten Infiltration des Fettgewebes auf die RCT verzichtet werden.

Auch ist das Intervall zwischen Beendigung der RCT und der Operation nicht mehr allzu eng zu sehen. So kann im Falle der Sphinkterinfiltration zum Zwecke des Downstagings bei einer 5x5 Gy-Bestrahlung die Operation bis zu 12 Wochen hinausgezögert werden, um einen optimalen Effekt zu erreichen.

Radikale chirurgische Therapie

Die radikale chirurgische Therapie sollte nach Ausschluss von patienteneigenen Kontraindikationen bei allen Tumorstadien ab einem T1-high-risk-Karzinom bis zu einem metastasierten Stadium durchge-



führt werden. Im metastasierten Stadium ist entsprechend des Ausmaßes der Metastasierung und der sich daraus ergebenden Prognose ein individuelles Therapiekonzept festzulegen.

In Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms, des Stagings und der präoperativen bzw. zu erwartenden Kontinenzleistung gibt es vier Standardoperationen:

1. Die Kontinuitätserhaltende anteriore Rektumresektion mit partieller mesorektaler Exzision (PME) für Tumoren des oberen Rektumdrittels.
2. Die Kontinuitätserhaltende tiefe anteriore Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME) für Tumoren des mittleren Rektumdrittels sowie des oberen Anteils des unteren Rektumdrittels.
3. Die Kontinuitätserhaltende ultratiefe anteriore intersphinktäre Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision unter Mitnahme von Teilen des Beckenbodens und der oberen Sphinkteranteile für Tumoren des unteren Rektumdrittels.
4. Die Rektumexstirpation mit zylindrischer Exzision und totaler mesorektaler Exzision und Anlage eines endständigen Stomas.

Diese Operationsvarianten ergeben sich aus der Anatomie des Beckens und der Tumorausbreitung. Jeweils doppelt angelegte Faszien mit einer hauchdünnen dazwischenliegenden bindegewebigen Schicht umgeben das Mesorektum und grenzen es gegen die restlichen Beckenorgane ab. In dieser bindegewebigen Schicht erfolgt die Präparation (Spatium prä-sacrale und Spatium prä-rectale). Die Nerven verlaufen jeweils in der vom Rektum entfernten Faszie, so dass diese beim Präparieren in der richtigen Schicht und der entsprechenden

Identifikation gut geschont werden können. Die Tumorausbreitung erfolgt zunächst innerhalb des Mesorektums. Es konnten extramurale Satellitenmetastasen bis zu 4 cm distal des unteren Tumorrandes im Mesorektum gefunden werden. Daher reicht bei Tumoren im oberen Rektumdrittel ein Abstand von 5 cm zwischen Tumorunterrand und Resektionsebene im Sinne einer PME aus, bei Tumoren im mittleren und unteren Rektumdrittel muss aber immer das gesamte Mesorektum entfernt werden (TME). Die intramurale Ausbreitung der Tumore andererseits ist gering, so dass ein distaler Sicherheitsabstand außerhalb des Mesorektums von 1–2 cm als ausreichend erachtet wird. Die Exstirpation muss immer dann erfolgen, wenn auch diese Sicherheitsabstände nicht mehr realisierbar sind.

Eine möglicherweise prognostizierte schlechte Kontinenzleistung bestimmt dann im Gegensatz zu den onkologischen Vorgaben im Wesentlichen die Art der Rekonstruktion und nicht die Art der Resektion.

Die nächste Frage ist, ob das Absetzen der A. rectalis superior unterhalb des Abgangs der A. colica sinistra onkologisch ausreichend ist oder nicht. Onkologisch findet sich hier kein Unterschied, allerdings reicht das Colon descendens bei belassener A. colica sinistra in der Regel nicht mehr spannungsfrei zur Anlage der Anastomose in das kleine Becken hinab, so dass bei Kontinuitätserhaltenden Operationen in der Regel ein hohes Absetzen der A. mesenterica inferior erfolgt.

Die Mobilisation der linken Flexur ist ebenfalls ein obligater Anteil der Operation bei Kontinuitätserhaltender Operation, um ein spannungsfreies Herabziehen des Darms zu gewährleisten.

Bei den beiden TME-Varianten ist die Anlage eines protektiven Stomas obligat. Diesbezüglich haben sich die Heidelberger Kollegen verdient gemacht [9]. Sie haben in einer Studie untersucht, ob die Anlage eines protektiven Stomas einen Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienz haben könnte. Die Studie musste aufgrund der eindeutigen Ergebnisse abgebrochen werden. 37,5 % in der Gruppe ohne Stoma hatten eine Anastomoseninsuffizienz, wohingegen nur 5,5 % in der Gruppe mit einem protektiven Stoma eine Anastomoseninsuffizienz erlitten. Die sich anschließende Metaanalyse erbrachte korrespondierende Erkenntnisse.

Die nächste Frage ist, ob Patienten von einer laparoskopischen Operation profitieren und/oder ob sie eventuell sogar Nachteile durch ein minimalinvasives Verfahren haben könnten. Es wurden mehrere randomisierte Studien mit dieser Fragestellung durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Rektumresektionen und Rektumexstirpationen sicher laparoskopisch durchgeführt werden können [10]. Am schlechtesten schneiden die Patienten ab, bei denen von einem minimalinvasiven zu einem konventionellen Verfahren umgestiegen werden muss. Diese Patienten scheinen allerdings auch konventionell schwierig zu operieren zu sein.

Im aktuellen Fokus steht die Frage nach der Nervenschonung. Dass die Nerven geschont werden sollten, um eine optimale Funktion zu bewahren, erscheint logisch und einleuchtend. Welches aber der beste Weg zur Nervenschonung ist, ist derzeit Gegenstand aktueller Untersuchungen. Hierbei wurde der Begriff der NOME (Nerve Oriented Mesorectal Excision) geprägt [11]. Bei dieser speziellen Technik orientiert man sich an den Nerven und



nicht ausschließlich an den mesorektalen Hüllfaszien. Eine Weiterentwicklung ist das intraoperative pelvine Neuromonitoring, bei dem die Nerven nicht nur optisch geschont, sondern intraoperativ auch gemessen werden [12]. Inwieweit sich dieses System mittel- und langfristig aufgrund möglicherweise bestehender Vorteile durchsetzen wird, bleibt derzeit noch offen.

Weitere offene Fragen sind die Modifikation der Technik durch ein transanales Vorgehen. Dieses Verfahren ist als taTME (transanale TME) beschrieben [13]. Der Tumor wird von transanal identifiziert und mit einem Abstand von mehr als einem Zentimeter wird der Darm von endoluminal eröffnet. Der darüberliegende Darm wird verschlossen und von transanal in die TME-Schicht eingegangen und nach proximal präpariert. Dabei handelt es sich dann natürlich selbstredend für alle Tumoren oberhalb des Beckenbodens immer um eine PME in unterschiedlichen Höhen. Die oben angegebenen Operationstypen verlieren damit ihre Gültigkeit. Inwieweit dieses zu onkologisch und oder funktionell besseren Ergebnissen führt, bleibt abzuwarten. Hier könnten die oben beschriebenen Tumorsatelliten ein das Verfahren limitierender Faktor sein. Für Tumoren unterhalb des Beckenbodens könnte hier ein Vorteil bestehen, da eine definierte intersphinkteräre Resektion erfolgen kann und dann auch die komplette TME erfolgt. Ein definitiver Vorteil ist die Operationszeitreduktion, da in zwei Teams von transanal und von intraabdominell zueinander hin operiert werden kann. Durch diese Anwendung wird natürlich die Frage nach der letztendlichen Verantwortlichkeit der Operateure neu definiert, da diese gleichwertig im Team und nicht mehr alleine arbeiten. Ob durch die Zeitreduktion über die Freigabe des Operations-

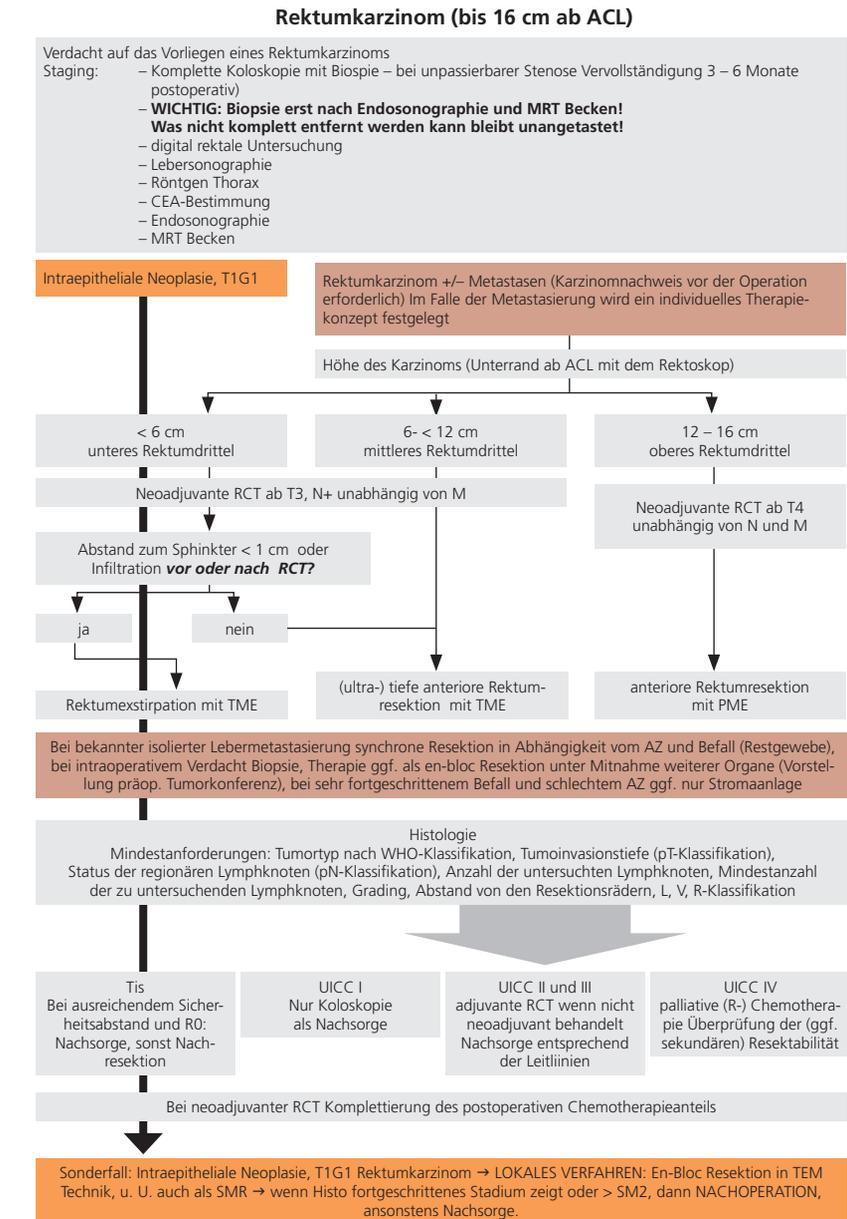


Abb. 1: Vereinfachtes Schema zur Behandlung des Rektumkarzinoms. Nicht dargestellt sind die Behandlung im metastasiertem Fall und die Modifikationen in Bezug auf die Tumordinfiltrationstiefe in das Mesorektum sowie der Lymphknotenbefall im Mesorektum. Die Einlassung zur Biopsie ist nicht allgemein anerkannt und nicht leitliniengestützt.

saals weiterreichende Vorteile erzielt werden können, bleibt ebenfalls abzuwarten.

Eine weitere Frage ist die nach dem Einsatz eines Operationsroboters. Zunächst muss natürlich mit der Nomenklatur aufgeräumt werden. Beim Roboter handelt es sich nicht um ein selbstständig operierendes

Gerät, sondern vielmehr um eine Fernbedienung von laparoskopischen Instrumenten. Der Roboter wird an den Patienten angedockt, der betreuende Assistent verbleibt am Tisch und wechselt bei Bedarf Instrumente aus. Der Operateur sitzt an der Konsole und bedient diese Instrumente. Die Instrumente bestehen durch hohe Freiheitsgrade und

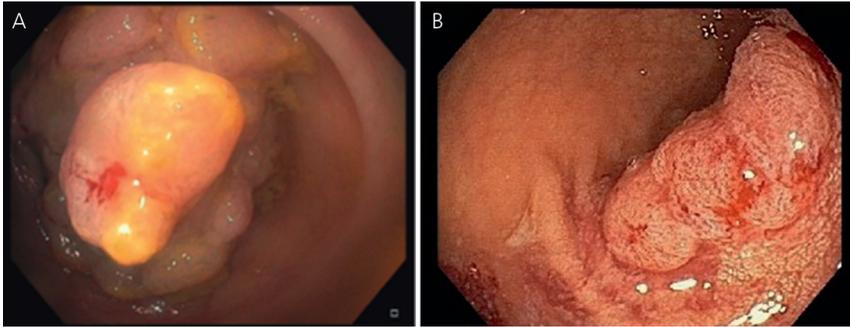


Abb. 2: (A) Ein Rektumkarzinom vor neoadjuvanter Radiochemotherapie. Das Karzinom ist stenosierend wachsend und kann nicht mehr passiert werden. Die Endosonographie kann bei diesem Karzinom nur die aborale Tumoranteile beurteilen. (B) Ein der Endosonographie gut zugängliches Rektumkarzinom ebenfalls im mittleren Rektumdrittel (MRT in Abb. 3A).

Rotationsmöglichkeiten. Andererseits muss der Roboter beim Wechsel des Operationsgebietes wie z. B. der Präparation der linken Flexur und der Präparation im kleinen Becken neu angedockt werden. Dadurch verlängert sich die Operationszeit. Weiterhin ist die Operation mit dem Roboter derzeit noch erheblich teurer als die „konventionelle“ laparoskopische Operation. Sich aus dem Einsatz des Roboters ergebene überzeugende Vorteile konnten bisher nicht nachgewiesen werden [14].

Als Paradigmenwechsel kann die Einführung der cytoreduktiven Chirurgie (CRS) in Kombination mit der HIPEC (hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) im Falle einer Peritonealkarzinose angesehen werden. Dabei wird präoperativ das Ausmaß einer Peritonealkarzinose abgeschätzt und auf jeden Fall intraoperativ bestimmt. Hält sich das Ausmaß in Grenzen und alle möglicherweise vorhandenen weiteren Metastasen können potentiell kurativ reseziert werden, so werden ALLE sichtbaren Peritonealkarzinoseherde chirurgisch entfernt. Möglicherweise verbliebene mikroskopisch kleine Tumorreste sollen dann durch die hypertherme Chemotherapie abgetötet werden. Um das Ausmaß des intraabdominellen Tu-

morleidens zu bestimmen, wird das Abdomen in 9 Regionen zzgl. 4 Regionen für den Befall des Dünndarms eingeteilt. Je nach Knotengröße erhält jede dieser 13 Regionen einen Punktwert von 0–3, so dass sich ein Index (PCI: peritoneal carcinoma Index) zwischen 0 und 39 ergibt.

In Studien konnte für das kolorektale Karzinom nachgewiesen werden, dass die Patienten mit einem PCI von bis zu 19 Punkten von einer CRS und HIPEC profitieren [15]. Bei erfolgreicher CRS und HIPEC ist ein tumorfreies 5-Jahresüberleben zwischen 20 % und 30 % zu erwarten. Selbstverständlich kann das Verfahren auch wiederholt angewandt werden. Offen ist der Stellenwert des Verfahrens zur Prophylaxe im Falle einer Tumorperforation oder einer T4-Situation am Peritoneum ohne den Nachweis von Peritonealkarzinoseherden. Vieles deutet aber darauf hin, dass sich hier Vorteile ergeben könnten. Dieser Eingriff kann dann sogar laparoskopisch durchgeführt werden. Wichtig ist, darauf hinzuweisen, dass es sich bei der CRS und HIPEC nicht um ein die adjuvante Therapie ersetzendes sondern vielmehr um ein ergänzendes Verfahren im Rahmen der multimodalen Therapie handelt.

Ausblick

Im Wesentlichen sind die bisherigen ausgeführten Vorgehensweisen etabliert und entsprechen der Leitlinie. Beim Rektumkarzinom ist aber vieles im Fluss und das bisher Aufgeführte muss möglicherweise partiell in Frage gestellt werden.

Unbestritten ist, dass es durch die Operation zu einer Verschlechterung der Kontinenzfunktion kommt. Durch die zusätzliche Radiochemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) kommt es vermutlich zu einer weiteren Verschlechterung der Funktion. Die dann vorliegende Situation hat als LARS (Low Anterior Resektion Syndrom) Eingang in die Literatur gefunden. Demzufolge ergeben sich mehrere Ansätze zur Verbesserung der Situation. Zum einen könnte möglicherweise auf einen Teil der Behandlung verzichtet werden.

Die im Rahmen der deutschen Rektumkarzinom-Studie operierten Patienten wurden bis 1999 operiert. Inwieweit zu diesem Zeitpunkt tatsächlich eine flächendeckende TME durchgeführt wurde, lässt sich schwer nachvollziehen. Durch die flächendeckende Einführung von zertifizierten Darmkrebszentren wird das Präparat in Bezug auf die Vollständigkeit der TME durch den Pathologen nach Mercury beurteilt. Dabei wird zwischen einer kompletten TME (good), weitestgehend kompletten (moderate) und inkompletten TME (poor) unterschieden. 95 % der Präparate müssen eine gute oder moderate Qualität aufweisen. Bereits 1993 konnte die Arbeitsgruppe um den britischen Chirurgen Bill Heald nachweisen, dass die Lokalrezidivrate bei kompletter TME ohne den Einsatz der Radiochemotherapie unter 5 % betrug [16]. Dieses war weniger als in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten in der deutschen Rektumkarzinom-

Studie. Es wurde von der OCUM-Gruppe die Hypothese aufgestellt, dass bei vollständiger TME und einem ausreichenden Abstand des Tumors bzw. der Lymphknoten von den mesorektalen Hüllfaszien von < 1 mm auf die Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie verzichtet werden könnte bei Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel.

Die jüngst publizierten Daten bestätigen das Konzept [8]. Von den 428 nach Studienprotokoll behandelten Patienten erhielten 254 aufgrund einer Low-Risk-Konstellation eine alleinige TME, 174 Patienten erhielten bei einer HIGH-Risk-Konstellation eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer TME. Im Follow-Up zeigten sich 3-Jahres- und 5-Jahres-Lokalrezidivraten von 1,3 und 2,7 % ohne Unterschied in beiden Gruppen. Die Rate der Fernmetastasierung und des tumorfreien Überlebens unterschied sich signifikant zu Ungunsten der vorbehandelten Gruppe. Die Autoren sehen sich in ihrem Konzept bestätigt und schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass sich die neoadjuvante Radiochemotherapie bei ca. 40 % der Patienten „einsparen“ lässt. Weiterhin ist nicht mehr das Lokalrezidiv, sondern vielmehr das Fernrezidiv zum adressierten Problem des Rektumkarzinoms geworden.

Falls es zur Insuffizienz einer Anastomose kommen sollte, so kann diese häufig gerettet werden. Im Falle des Verdachts auf das Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz erfolgt die Endoskopie der Anastomose. Im Falle des Nachweises der Insuffizienz wird bei ausreichend durchbluteten „Darmenden“ und dem Ausschluss einer generalisierten Peritonitis die Insuffizienz endoskopisch lavagiert und zum Absaugen von Sekret sowie der Anre-

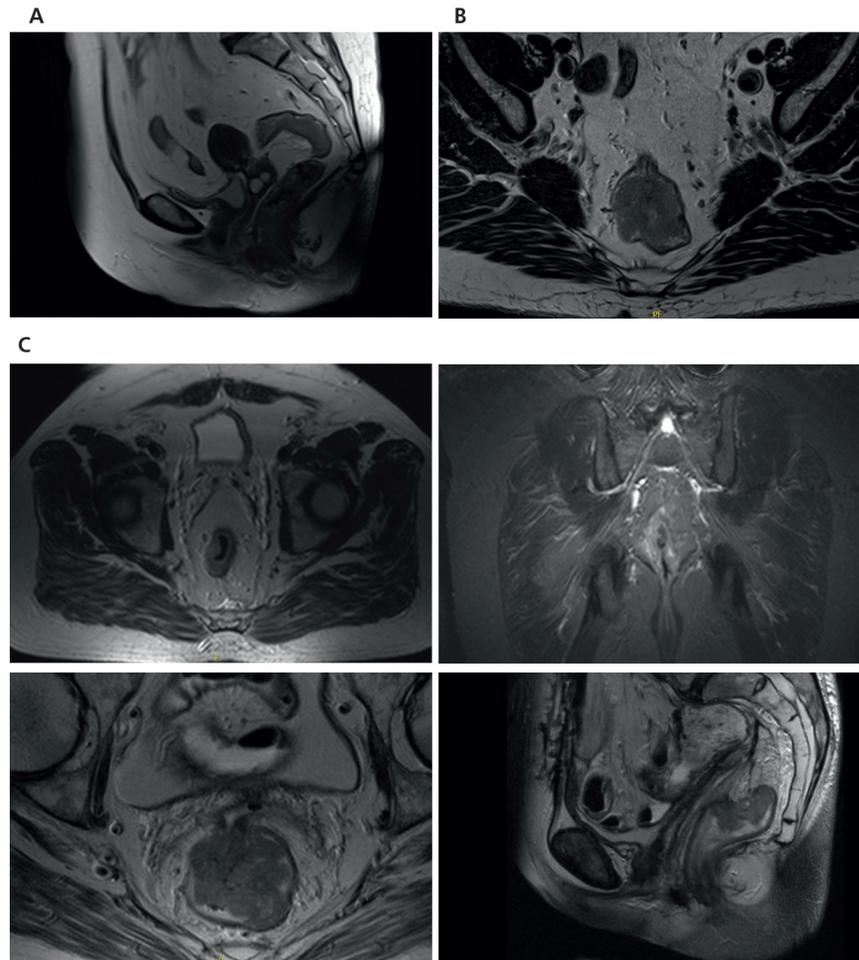


Abb. 3: MRTs von Patienten mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen vor neoadjuvanten Radiochemotherapie im mittleren (A) und unteren (B) Rektumdrittel. (C) zeigt ein Karzinom im Rektumstumpf nach Anteriorer Rektumresektion wegen eines Karzinoms im Bereich des rektosigmoidalen Übergangs einige Jahre zuvor. Die Patientin wurde symptomatisch wegen vaginaler Blutungen. Die Blutungsquelle war das T2 Karzinom. Nebenbefundlich war noch eine hohe rektovaginale Fistel vorhanden.

gung der Granulation ein Polyurethan-Schwamm transanal eingebracht und ein Unterdruck angelegt (Endoskopische Vacuumtherapie – EVT). Dieser Schwamm muss im Verlauf des Heilungsprozesses mehrfach gewechselt werden. Wenn die Höhle gut granuliert, kann die Behandlung beendet werden. Im Falle einer generalisierten Peritonitis ist in der Regel die operative Exploration der Anastomose sowie der Peritonealhöhle notwendig [20].

Ein weiterer neuer und komplett konträrer Ansatz ist der Verzicht auf

die Durchführung der Operation nach der Radiochemotherapie. Durch moderne Bestrahlungstechniken in Kombination mit einer Intensivierung der Chemotherapie stieg die Rate der Komplettremissionen an und das Prinzip von „Watch-and-Wait“ wurde geboren. Diesbezüglich hat sich die brasilianische Strahlentherapeutin A. Habr-Gama verdient gemacht. Mehrere Studien beschäftigen sich aktuell mit dem Ansatz. Patienten mit einem lokal frühen Stadium (T1 und T2) werden nicht operiert, sondern vielmehr bestrahlt und das Ergebnis kontrolliert



[17–19]. Hier ergeben sich mehrere Probleme: Zum einen besteht das Problem der Evaluation der Komplettremission und zum anderen das der Nachsorge. Intraluminal ergeben sich durchaus Anhaltspunkte für ein Lokalrezidiv und es besteht die Möglichkeit der Entnahme von Proben. Die extraluminale Situation lässt sich sehr viel schwerer evaluieren. Eine sichere Unterscheidung zwischen Narbe und Tumorrezidiv erscheint mehr vom Wunsch als von der Realität geleitet zu sein. Ob diese Tumoren dann während der Watch-and-Wait-Phase bereits metastasieren können und sich dadurch erhebliche Nachteile ergeben könnten, bleibt Gegenstand der Forschung. Sicher ist, dass die Patienten im Falle einer Nachresektion potentiell funktionell schlechter dastehen als die Patienten, die lediglich operiert wurden.

Aber auch aus Sicht des kritischen Chirurgen könnte durchaus eine Indikation für das Verfahren bestehen. Zum einen bei Patienten, die ein erhebliches operatives Risiko haben und eine Operation unbedingt zu vermeiden ist. Zum anderen aber auch bei Patienten mit tief sitzenden Rektumkarzinomen, bei denen eine Exstirpation durchgeführt werden müsste. Zum einen könnte bei diesen Patienten die Kontinuität erhalten bleiben, zum anderen erscheinen diese Patienten der Nachbeobachtung durch den tiefen Tumorsitz zugänglicher zu sein als Patienten mit höher sitzenden Tumoren.

Zuletzt möchte ich die Aufmerksamkeit noch auf ein Problem lenken. Sollten alle Patienten operiert werden bzw. inwieweit profitieren tatsächlich alle Patienten von einer Resektion des Primärtumors? Im Falle einer multiplen inoperablen Metastasierung in mehrere Organe erscheint dieses durchaus fraglich. Hier stellt sich die Frage, ob die Patienten

nicht von einer Schienung des Tumors durch die Einlage eines Kolostomats oder Anlage eines vorgeschalteten Stomas mit anschließendem frühzeitigen Beginn einer palliativen Therapie stärker profitieren.

Die Aufarbeitung des Präparats hat sich inzwischen deutlich verbessert. Durch die zertifizierten Zentren und die Vorgabe der Deutschen Krebsgesellschaft resp. Onkozeit werden inzwischen viele Parameter untersucht, dokumentiert und schließlich auch bewertet. Dadurch kommt es zum einen dazu, dass die Chirurgen mit adäquater Technik in den richtigen Schichten operieren und andererseits besteht eine gewisse Standardisierung der Aufarbeitung des Präparats. So müssen die aboralen, oralen und zirkumferentiellen Abstände gemessen werden, die Qualität des TME-Präparats wird beurteilt und letztendlich der Regressionsgrad nach Dworak nach neoadjuvanter Therapie angegeben. Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten muss mindestens 12 betragen. Diese sind insbesondere nach neoadjuvanter Therapie recht klein und potentiell schwierig zu finden, so dass diese Anzahl eine durchaus prognostische Relevanz hat. Die Angabe der Lymphknotenratio (Anzahl der tumorbehafteten Lymphknoten geteilt durch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten) erscheint gegenüber der N-Kategorie des TNM-Systems keinen wesentlichen Vorteil zu haben. Die pathologische Tumorformel muss noch durch die klinische Dokumentation von Fernmetastasen ergänzt werden.

Die weitere Behandlung

Die adjuvante und palliative Therapie ist inzwischen recht differenziert geworden, so dass diese in einer eigenen Fortbildung abgehandelt werden könnte und sollte. Hier sollen lediglich die Grundlagen um-

rissen werden und die Vorgaben der Leitlinie wiedergegeben werden.

Postoperativ

Zunächst die *postoperative Situation* ohne neoadjuvante Radiochemotherapie. Im Stadium I soll nach R0-Resektion keine adjuvante Therapie erfolgen. Das Risiko eines Lokal- und Fernrezidivs ist gering.

Im Stadium II und III besteht die Indikation zur Durchführung einer Radiochemotherapie im Falle einer Risikokonstellation. Diese besteht bei einer R1/2-Situation, intraoperativem Tumoreinriss, einen in die Absetzungsebene hineinreichenden Tumor, einer schlechten TME-Qualität, Tumor-Budding, ab pT3c/d oder pT3 im unteren Rektumtritt und pN2. Bei pT1/2-pN1-Tumoren besteht keine Indikation. In den anderen Fällen im Stadium II und III soll vielmehr eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Die Basis für alle Chemotherapie-regimen ist weiterhin 5-FU, ggf. als Capecitabine und in Kombination mit weiteren Substanzen.

Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kann keine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Therapie ausgesprochen werden.

Metastasierung

In der *metastasierten Situation* müssen wieder mehrere Szenarien betrachtet werden. Zunächst muss evaluiert werden, wie viel Therapie der Patient vertragen könnte. Danach sollte das primäre Therapieziel festgelegt werden: Für die Metastasen besteht eine primäre Resektabilität, eine potentielle sekundäre Resektabilität oder der Patient befindet sich bereits in einer palliativen Situation. Soweit möglich, sollte bei primärer Resektabilität und dem entsprechenden Zustand des Patienten die Resektion ange-



strebt werden. Im Falle der nicht vorhandenen primären Resektabilität sollte eine möglichst effektive Chemotherapie durchgeführt werden, um ggf. sekundär eine Resektabilität zu erreichen. Die Therapieempfehlung sollte im Rahmen einer Tumorkonferenz festgelegt werden. Weiterhin sollten die Patienten bei Veränderungen auch wiederholt in der Tumorkonferenz besprochen und die Möglichkeit der Resektion immer wieder neu evaluiert werden.

Vor der Wahl der Substanzen sollte der RAS- und BRAF-Mutationsstatus bestimmt werden sowie die Testung auf eine Mikrosatelliteninstabilität erfolgen. Sollte es unter der Erstlinientherapie zum Progress kommen, wird auf eine Zweitlinientherapie umgestellt. Die sekundäre Resektabilität sollte dabei stets im Auge behalten werden.

Bei Leber- und Lungenmetastasen können auch lokal-ablative Verfahren ggf. auch in Kombination mit chirurgischen Verfahren angewandt werden. Der Vorteil ist die Einfachheit sowie die gute Wiederholbarkeit. In der Lunge sind diese lokalen Verfahren stark eingeschränkt anwendbar, die Evidenzlage ist für die Lunge und Leber verbesserungsfähig und -würdig.

Bei einer disseminierten Metastasierung in der Leber stehen auch lokoregionär wirksame Verfahren zur Verfügung. Hier kommen insbesondere die SIRT (Selektive Interne Radioembolisation) und die intraarterielle Chemotherapie der Leber zum Einsatz. In kleinen Studien konnten gute Resultate erreicht werden.

Nachsorge

Alle Patienten mit einem Karzinom des Kolons und des Rektums haben ein gegenüber der Normalbevölke-

Untersuchung	Monate							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA		X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie		X	X					X
Abdomensonographie		X	X	X	X	X	X	X
Rektoskopie (starr oder flexibel)		X	X	X	X			
CT	X							
Röntgen Thorax			X		X	X	X	X

Tab. 1: Nachsorgeschema beim Rektumkarzinom im Stadium II und III nach der AWMF-Leitlinie [1]. Die CT-Untersuchung nach drei Monaten erfolgt als Ausgangsbefund zum Vergleich mit ggf. später anzufertigenden Aufnahmen. Die Koloskopie nach sechs Monaten erfolgt nur, wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ durchgeführt wurde. Im Falle einer unauffälligen Koloskopie erfolgt die nächste nach einem 5-Jahres-Intervall.

erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines metachronen Zweitkarzinoms, so dass die Frequenz der endoskopischen Tumorstherapie entsprechend angepasst werden sollte. Da zum Zeitpunkt der Operation das Risiko für ein synchrones Zweitkarzinom ca. 5 % beträgt, muss die Koloskopie bei unvollständiger Diagnostik zum Zeitpunkt der Operation zeitnah nachgeholt werden.

Die Nachsorge erfolgt stadienabhängig. Diese sollte prinzipiell wie bei allen Tumorerkrankungen aber nur durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis eine therapeutische Konsequenz ergeben könnte.

Im UICC-Stadium I ist die Gefahr eines Tumorrezidivs als gering einzustufen. Es besteht daher keine generelle Empfehlung zu einer programmierten Nachsorge. Im Falle der Risikokonstellation eines G3- oder G4-Tumors kann aber durchaus von dieser Empfehlung abgewichen werden.

R0-resezierte Patienten im Stadium II und III sowie nach kurativer Resektion von Metastasen sollten nach dem angegebenen Schema nachgesorgt werden (► Tab. 1).

Hinzuweisen ist auf den **Sonderfall der lokalen Resektion**: Hier sind endoskopische Befundkontrollen nach

6, 24 und 60 Monaten in der Leitlinie empfohlen. Da die Lymphknoten nicht untersucht wurden, ist eine häufigere endosonographische und sonographische Kontrolle sicherlich auch eine vertretbare „Überdiagnostik“ – unabhängig von der Kontrolle des Restdarmes zur Detektion von metachronen Zweitkarzinomen.

Einen weiteren **Sonderfall** stellt die **Tumorperforation** in die Peritonealhöhle dar. Hier wird bislang die adjuvante Therapie empfohlen. Der Stellenwert der prophylaktischen HIPEC muss noch evaluiert werden und könnte zu einer Änderung dieser Empfehlung führen. Konzeptuell wird allerdings alternativ auch eine programmierte Laparoskopie zur frühzeitigen Detektion einer Peritonealkarzinose nach sechs Monaten durchaus von vielen Protagonisten des Verfahrens empfohlen.

Zusammenfassung

Das Rektumkarzinom ist ein häufiges Karzinom. Die zum Staging notwendigen Untersuchungen sind gut definiert. Die Genauigkeit des Stagings ist weiterhin verbesserungsfähig. Neben der Onkologie findet zunehmend der Allgemeinzustand des Patienten, die Funktion des Kontinenzorgans und die Wünsche des Patienten bei der Wahl der Therapie Berücksichtigung.



Über eine Periode von mehreren Jahren war die Therapie – basierend auf dem Ergebnis des Stagings – standardisiert mit den „Bausteinen“ neoadjuvante Radiochemotherapie, operative Versorgung und ggf. adjuvante Therapie. Durch die Verbesserung der chirurgischen Technik tritt das gefürchtete Lokalrezidiv seltener auf und der Beitrag der neoadjuvanten Radiochemotherapie zur Verhinderung des Lokalrezidivs ist zurückgegangen. Die Empfehlungen der Leitlinie sind wesentlich komplexer geworden. Aber auch die chirurgische Technik wird weiter verfeinert und modifiziert. Andererseits gibt es aber auch Konzepte, die gänzlich auf die Radiochemotherapie setzen unter Vermeidung einer operativen Komponente.

Vermutlich werden alle hier vorgestellten Konzepte in speziellen Situationen umgesetzt werden.

Fazit für die Praxis

Um für den Patienten die optimale Therapie umsetzen zu können, ist das korrekte Staging und die Kenntnis der Wünsche des Patienten notwendig. Hier sind zum einen die individuelle Risikobereitschaft in Bezug auf die Onkologie und die Funktion genannt. Die Wahl der Therapie wird in der Zukunft nicht leichter, sondern eher komplizierter werden aufgrund der sich eröffnenden multiplen Therapieoptionen.

Literatur:

1. Leitlinienprogramm Onkologie (deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolo- rektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, [http://www.leitlinienpro- gramm-onkologie.de/leitlinien/kolo- rektales-Karzinom](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolo- rektales-Karzinom) [abgerufen am 2.1.2018]
2. Brenner H, Altenhofen L, Kretsch- mann J et al. Trends in Adenoma De- tection Rates During the First 10 Years of the German Screening Colonoscopy Program. *Gastroenterology* 2015; 149: 356–66
3. Brenner H, Schrotz-King P, Hollecze- k B et al. Declining Bowel Cancer In- cidence and Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 101–6
4. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, KRI, DOI: 10.17886/rkipubl-2016-014
5. Goertz RS, Fein M, Sailer M. Impact of biopsy on the accuracy of endorectal ultrasound staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:1125–9
6. Prall F, Wöhlke M, Klautke G et al. Tu- mour regression and mesorectal lymph node changes after intensified neoadjuvant chemoradiation for car- cinoma of the rectum. *APMIS* 2006; 114: 201–10
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *NEJ*. 2004; 351: 1731–40
8. Ruppert R, Junginger T, Ptok H et al. Oncological outcome after MRI-ba- sed selection for neoadjuvant chemo- radiotherapy in the OCUM Rectal Cancer Trial. *Br J Surg* 2018; doi: 10.1002/bjs.10879
9. Ulrich AB, Seiler C, Rahbari N et al. Di- verting stoma after low anterior re- section: more arguments in favor. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:412–8
10. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al. A randomized trial of laparoscopic ver- sus open surgery for rectal cancer. *NEJM* 2015; 372: 1324–32
11. Runkel N, Reiser H. Nerve-oriented mesorectal excision (NOME): auto- nomic nerves as landmarks for lapa- roscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1367–75
12. Kauff DW, Kronfeld K, Gorbulev S et al. Continuous intraoperative moni- toring of pelvic autonomic nerves dur- ing TME to prevent urogenital and anorectal dysfunction in rectal cancer patients (NEUROS): a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2016; 16: 323
13. Ma B GaoP, Song Y et al. Transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer: a systematic review and metaanalysis of oncological and peri- operative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal exci- sion. *BMC Cancer* 2016; 16: 380
14. Corrigan N, Marshall H, Croft J et al. Exploring and adjusting for potential learning effects in ROLARR: a rand- omised controlled trial comparing ro- botic-assisted vs. standard laparoscopic surgery for rectal cancer resection. *Trials* 2018; 19: 339
15. Schüle S, Mothes H, Settmacher U, Zanow J. Chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose kolorektaler Karzinome. *Chirurg* 2018
16. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet* 1993; 341: 457–60
17. On J, Aly EH. Watch and Wait in rec- tal cancer: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis.* 2018
18. Van der Valk MJM, Hilling DE, Bas- tiaanneet E et al. Long term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an interna- tional multicentre registry study. *Lan- cet* 2018; 391: 2537–45
19. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R et al. Watch-and-wait approach ver- sus surgical resection after chemo- radiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a pro- pensity-score matched cohort analy- sis. *Lancet Oncol* 2016; 2: 174–83
20. Kuehn F, Janisch F, Schwandner F et al. Endoscopic Vacuum Therapy in Co- lorectal Surgery. *J Gastrointest Surg*; DOI 10.1007/s11605-015-3017-7

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Leif Schiffmann
Bereichsleitung kolorektale Chirurgie
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg
Standort Marburg
Klinik für Visceral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Baldingerstrasse
35043 Marburg
leif@dr-schiffmann.de

PD Dr.
Leif Schiffmann

