



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Rektumkarzinoms

mit Amendment 2012

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Gastrointestinale Tumoren“
und verabschiedet im OSP-Kolloquium am
20.03.2007

**Aktualisierung verabschiedet per Rundmail durch die
Arbeitsgruppe „Gastrointestinale Tumoren“
19.04.2013**



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS
Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie Klinikum
Stuttgart

Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



MARIENHOSPITAL
STUTTART

Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/64558-80
Telefax 0711/64558-90
www.osp-stuttgart.de
info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“. Zugangsdaten zu dem passwortgeschützten Bereich können bei der OSP-Geschäftsstelle angefordert werden.

Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse.

Rektumkarzinom

Rektumkarzinome sind Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist (Internationales Dokumentationssystem). Histologisch handelt es sich in ca. 90 % um Adenokarzinome, des Weiteren muzinöse Adenokarzinome, Siegelringzellkarzinome, adenosquamöse Karzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte Karzinome.

1. Präoperative Diagnostik und Staging

Obligate Untersuchungen

Rektal-digitale Untersuchung Nachweis eines Tumors, Bestimmung von Konsistenz, Stenosierungsgrad, Höhe und Lage, Fixierungsgrad (clinical stage n. Mason)

Rektoskopie Bestimmung der Höhe des Tumorunterrandes sowie der Längenausdehnung, Biopsie zur Histologie

Sie sollten deshalb vom Operateur selbst durchgeführt oder ggfs. präoperativ durch ihn wiederholt werden.

Koloskopie Ausschluss / Nachweis eines Zweitkarzinoms
Bei Stenosierung Koloskopie 3-6 Monate postoperativ

Doppelkontrasteinlauf nur wenn Koloskopie nicht durchführbar ist

MRT Becken zur interdisziplinären Planung der kurativen Lokalthherapie

Rektale Endosonografie Bestimmung von Infiltrationstiefe, Erkennung von suspekten Lymphknoten, obligat vor lokaler Exzision

Sonografie Abdomen Erkennung eines Nierenaufstaus, Erkennung von Leberfiliae

Röntgen Thorax Ausschluss Lungenfiliae, Staging

Bestimmung der Laborparameter BB, Gerinnungswerte, Leberenzyme, Elektrolyte, harnpflichtige Substanzen, Tumormarker (CEA), Urinstatus

Allgemeine klinische Untersuchung zur Einschätzung des Operationsrisikos

Ergänzende Untersuchungen

| | |
|--|---|
| Kontrastmittel-Sonographie, CT oder MRT Abdomen | bei unklarem sonografischem Befund |
| Zystoskopie | Bei Verdacht auf Blaseninfiltration |
| Gynäkologische Untersuchung | Bei Verdacht auf Infiltration von Vagina, Uterus, Adnexe |
| Sphinktermanometrie | Vor intersphinkterer oder koloanaler Anastomose |
| PET | wenn durch andere bildgebende Verfahren keine Klärung erzielt werden kann und eine therapeutische Konsequenz aus dem Ergebnis des PET-Befundes gezogen würde |

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Kolon und Rektum (entsprechend 6. Auflage)

T – Primärtumor

| | |
|-----|---|
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor infiltriert submucosa |
| T2 | Tumor infiltriert muscularis propria |
| T3 | Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Fettgewebe |
| T4 | Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum |

N – Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind die perirektalen und perikolischen Lymphknoten und jene entlang den Aa. ileocolica, colica dextra, colica media, colica sinistra, mesenterica inferior, rectalis (haemorrhoidalis) superior und iliaca interna.

| | |
|----|--|
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden. |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastasen in 1 - 3 regionären Lymphknoten |
| N2 | Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten |

M – Fernmetastasen

| | |
|----|--|
| MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

Stadiengruppierung

| | | | | |
|-------------|---------|---------|----|-----------|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 | |
| Stadium I | T1 | N0 | M0 | } Dukes A |
| | T2 | N0 | M0 | |
| Stadium II | T3 | N0 | M0 | } Dukes B |
| | T4 | N0 | M0 | |
| Stadium III | jedes T | N1 | M0 | } Dukes C |
| | jedes T | N2 | M0 | |
| Stadium IV | jedes T | jedes N | M1 | |

Literatur:

1. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006;333:779
2. Stang A, Keles H, von Seydewitz C, Hentschke S, Braumann D. Kontrastmittel in der Abdomensonographie: aktueller Stand und Perspektiven. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006 Aug 18;131(33):1813-8.

2. Chirurgische Therapie

Das Ziel ist eine Tumorresektion – wann immer möglich, auch wenn der Eingriff nicht kurativ bleiben sollte oder bei Fernmetastasen nur palliativ sein kann.

Das Standardverfahren für die kurative Therapie ist die radikale Resektion des tumortragenden Rektums im Gesunden und En-bloc-Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes. Die radikalen Resektionen in diesem Sinne schließen beim Rektumkarzinom die sphinktererhaltenden Verfahren der anterioren und der tiefen anterioren Resektion, die intersphinctere Resektion mit Analanastomose (diese Operation setzt besondere Erfahrung voraus) und die abdomino-perineale Rektumexstirpation ein. Der einzuhaltende Sicherheitsabstand am tiefen Rektum von 2 - 4 cm (abhängig von uT-Stadium und Differenzierung) in situ nach distal entscheidet, ob eine sphinktererhaltende Resektion oder eine Exstirpation durchzuführen ist. In streng selektionierten Fällen (s.u.) ist auch eine kurative Behandlung durch lokale endoskopische mikrochirurgische oder chirurgische Vollwandexcision möglich.

Die Operation in kurativer Absicht beinhaltet:

1. die Absetzung der A. mesenterica inferior zumindest unmittelbar distal des Abganges der A. colica sinistra
2. die komplette Entfernung des Mesorektums bei Karzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittel
3. die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstandes
4. in der Regel die En-bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen (multiviszzerale Resektion)
5. die Erhaltung der autonomen Nervenstränge (Plexus hypogastricus, Nervi praesacrales)

Anteriore Rektumresektion

Bei Tumoren am rektosigmoidalen Übergang und im oberen Drittel des Rektums muss ein aboraler Sicherheitsabstand von 5 cm in situ (entspricht ca. 3 cm am frischen Präparat) erreicht werden. Die aborale Durchtrennung des Mesorektums muss dabei horizontal (nicht konusförmig) erfolgen.

Jenseits dieser Sicherheitszone sind keine Satellitenmetastasen im Mesorektum zu erwarten.

Tiefe anteriore Rektumresektion

Sie ist die Methode der Wahl bei Karzinomen im mittleren Drittel sowie bei Karzinomen im unteren Drittel mit einem Mindestabstand von 2 - 4 cm oral der Puborektalisschleife. Das Mesorektum muss hierbei komplett bis zur Puborektalisschlinge entfernt werden (totale Mesorektumexcision n. Heald). Die Rektumwand muss nahe der Puborektalisschlinge durchtrennt werden.

Bei entsprechender Erfahrung kann bei sehr tief sitzenden uT2-Tumoren (Abstand zur Puborektalisschlinge < 2 cm) eine intersphinktere Resektion mit handgenähter Analanastomose durchgeführt werden.

Abdominoperineale Rektumexstirpation

Sie ist indiziert bei Tumoren mit einem geringeren Abstand zur Puborektalisschlinge als 2 cm sowie bei vorbestehender Inkontinenz.

Bei ausgedehnten fortgeschrittenen Tumoren sollten für eine spätere Nachbestrahlung Tumorbett und möglicherweise verbliebene Tumorreste mit Metallclips markiert werden.

Hinweise aus kleineren Studien sprechen dafür, dass die laparoskopischen Rektumresektion mit vergleichbaren Ergebnissen durchgeführt werden kann wie die konventionelle Rektumresektion. Die laparoskopische Rektumresektion und Rektumamputation sollte derzeit nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. (z.B. COLOR II - prospektiv randomisierte multizentrische Studie zu den Langzeitergebnissen nach laparoskopischer und konventioneller Resektion kolorektaler Karzinome).

Eingeschränkte operative Therapieverfahren (lokale Excision)

Unter bestimmten Voraussetzungen können Rektumkarzinome durch eine lokale Vollwandexcision im Gesunden mit kurativer Zielsetzung behandelt werden. Dies gilt für "low-risk"-Karzinome (Stadium I, uT1, uN0, G1-2, nicht größer als 3 cm, keine Lymph- oder Veneninvasion, Palpation: Mason clinical stage I). Ein Sicherheitsabstand von 1 - 2 cm ist erforderlich. Unverzichtbar ist die exakte pathohistologische Aufarbeitung des Präparates hinsichtlich der Beurteilung der Excisionsränder, der Infiltrationstiefe, des Differenzierungsgrades und der Infiltration von Lymphgefäßen. (Vgl. endoskopische Therapie kolorektaler Polypen OSP-Leitlinien Kolonkarzinom).

Eine anschließende operative Resektionsbehandlung mit Ausräumung der Lymphabflusswege ist erforderlich, wenn die Abtragung nicht im Gesunden erfolgte, der Tumor weitgehend entdifferenziert (G3) ist, eine Invasion von Lymph- oder Blutgefäßen nachgewiesen wurde oder sich histologisch ein T2-Karzinom herausstellte.

Insbesondere bei jüngeren Patienten sollte man jedoch auch in frühen Stadien aufgrund der Notwendigkeit größtmöglicher Radikalität im Hinblick auf die heutzutage geringe Operationsletalität eher radikalere Resektionsbehandlungen wählen. Andererseits kann ein erhöhtes Operationsrisiko bei einer Resektion in Einzelfällen das Abweichen von den ausgeführten Indikationskriterien rechtfertigen und zu einem eingeschränkten Therapieverfahren führen.

3. Endoskopische Lokalthherapie

T1 low-risk-Frühkarzinome (G 1/2, L0,V0, unbefallener Rand > 1mm) haben ein nur in 0 – 2 % positive Lymphknoten (Hermanek 2000). Neuere Daten zeigten, dass dies nur gilt wenn endosonographisch zusätzlich ein sm-1 oder sm-2-Stadium vorliegt. Dies heißt, dass das distale Drittel der Submucosa nicht betroffen ist. Alternativ kann auch die Tumordinfiltration am pathologischen Präparat gemessen werden und muss < 1000 µm sein (Endoscopic Classification Review Group Endoscopy 2005).

Daher kann es in diesen Fällen ausreichend sein, falls technisch möglich den Tumor endoskopisch en-block (vorzugsweise durch eine endoskopische Mucosa-Dissektion (ESD)) zu entfernen. Dies gilt z. B. dann, wenn das individuelle Operationsrisiko die oben angegebene Rezidivrate übersteigt. Die bislang dazu durchgeführten Studien mit über 1000 Fällen ergaben bei diesem Vorgehen Rezidivraten von ca. 1% (Frühmorgen 2003, Schmitt 2003, Sakuragi 2003, Ueno 2004, Yamamoto 2005, Fujishiro 2006).

Endoskopische Nachkontrollen nach 3 - 6, 24 und 60 Monaten sind bei dieser Vorgehensweise obligat.

Literatur:

1. Heald RJ: The "holy plane" of rectal surgery. J Roy Soc Med. 1988; 81:503-508
2. Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Kiebert GM, Krankenburg WM, van de Velde CJ: Radical and nervepreserving surgery for rectal cancer in The Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome. Br J Surg 1998; 85: 92-97
3. Expert Advisory Group: Guidelines for the management of colorectal cancer. Royal College of Surgeons of England and Ireland, 1996

4. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton r, MacfarlaneJK: Rectal Cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. Arch Surg 1998; 133:894-899
5. Kasperk R, Schumpelik V: Indikation und Technik der intersphinkteren Rektumresektion mit koloanaler Anastomose; in Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA, Ulrich B (Hrsg): Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision, Karger, Basel, 1998, pp 122-128
6. Maurer CA, Renzulli P, Büchler MW: Bedeutung des Sicherheitsabstandes für die Rektumkarzinomchirurgie; in Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA, Ulrich B (Hrsg): Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision, Karger, Basel, 1998, pp 33-43
7. Kasperk R, Willis S, Riesener KP, Schumpelik V: Evidence-based surgery of rectal carcinoma. Zentralblatt Chir 2001;126:295-301
8. Hermanek P. Lymphknoten und maligne Tumorkrankheit. Zentralbl Chir. 2000;125:790-5
9. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy. 2005;37:570-8. Comment in Endoscopy. 2006;38:429-30; author reply 430.
10. Frühmorgen P, Ruffe W, Kobras S, Seeliger H, Herrmann G. Prospektive Studie zur endoskopischen Therapie des kolorektalen pT1-Karzinoms Z Gastroenterol. 2003;41:703-10.
11. Schmitt W, Gospos J, Heid T, Dollhopf M. Breitbasige, flache und eingesenkte kolorektale Neoplasien: Detektion, biologische Eigenschaften und Therapie. Dtsch Med Wochenschr. 2003;128 Suppl 2:S136-8
12. Sakuragi M, Togashi K, Konishi F, Koinuma K, Kawamura Y, Okada M, Nagai H. Predictive factors for lymph node metastasis in T1 stage colorectal carcinomas. Dis Colon Rectum. 2003;46:1626-32
13. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology. 2004;127:385-94.
14. Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection of early cancers and large flat adenomas. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(7 Suppl 1):S74-6
15. Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Endoscopic submucosal dissection for rectal epithelial neoplasia. Endoscopy. 2006;38:493-7
16. Kim SH, Park IJ, Joh YG, Hahn KY. Laparoscopic resection for rectal cancer: a prospective analysis of thirty-month follow-up outcomes in 312 patients. Surg endosc. 2006 Aug; 20(8): 1197-202
17. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2006 Mar; 13(3):413-24
18. Bärlechner E, Benhidjeb T, Anders S, Schicke B. Laparoscopic resection for rectal cancer: Outcomes in 194 patients and review of the literature. Surg Endosc. 2005 Jun;19(6):757-66
19. Law WL, Lee YM, Choi HK, Seto CL, Ho JW. Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes. Dis Colon Rectum. 2006 Aug;49(8):1108-15

4. Radiochemotherapie

Die Radiochemotherapie verbessert signifikant das Überleben.

Neoadjuvante und adjuvante Therapie bei Tumoren des Rektums und des rektosigmoidalen Übergangs (bis 16 cm ab ano)

Als Rektumkarzinome gelten Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Bei Rektumkarzinomen ist im Stadium II/III die Durchführung einer neoadjuvanten kombinierten Radiochemotherapie indiziert. Diese ist der adjuvanten Therapie bzgl. Verträglichkeit und Senkung der Lokalrezidivrate (auch nach TME) überlegen [Sauer N. Engl. J. Med. 2004, Bosset N. Engl. J. Med. 2006]. Bei Patienten, die primär operiert worden sind und keine neoadjuvante Therapie erhalten haben, sollte im Stadium II/III eine adjuvante Therapie nach dem NCI/DKG-Protokoll erfolgen.

a) Präoperative Radiochemotherapie (cT1-4 cN+ oder cT4 cN0):

Ziel der präoperativen Radiochemotherapie von lokal fortgeschrittenen operablen Tumoren ist die Devitalisierung von Zellen im Tumor selbst und von möglichen Mikrometastasen in den umgebenden Lymphspalten (Downstaging und Downsizing). Nach den Daten der aktuellen Phase III Studien [Sauer N. Engl. J. Med. 2004 , Bosset N. Engl. J. Med. 2006] resultiert aus der Devitalisierung von Tumorzellen zum Zeitpunkt der Operation eine Verringerung der Lokalrezidivraten um den Faktor 3. Ein signifikanter Überlebensvorteil kann für Patienten mit einer histopathologisch kompletten Remission der LK-Metastasen angenommen werden.

Die Operation soll innerhalb von 3 - 5 Wochen nach Radiochemotherapie erfolgen.

Eine präoperative (neoadjuvante) Therapie ist indiziert bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko. Dies trifft zu

- wenn der Tumor die mesorektale Faszie durchbrochen hat (T4),
- wenn der Tumor 1 mm oder weniger von der mesorektalen Faszie entfernt ist (was durch die hochauflösende Dünnschicht-MRT mit einer Sicherheit von mindestens 90 % feststellbar ist),
- wenn der Tumor bis unter den Levatoransatz reicht und sich jenseits der muscularis propria ausbreitet.

Die sich im Einzelfall ergebenden Indikationen zur neoadjuvanten Therapie sind davon abhängig, ob eine Untersuchung mit hochauflösender Dünnschicht-MRT (mit Body-Array-Spule) möglich ist, was heute an allen Zentren der kolorektalen Chirurgie anzustreben ist (mit laufender Qualitätssicherung durch Vergleich zwischen MRT- und pathologischen Befunden. Die MRT ist die einzige Methode, die die anatomischen Strukturen des Beckens und die Hüllfaszies des Rektums sowie die Beziehung des Tumors zur mesorektalen Faszie mit großer Sicherheit darstellen kann.

Indikationen zur neoadjuvanten Therapie sind:

- Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels, die nach dem MRT Befund 2 mm oder weniger von der mesorektalen Faszie entfernt sind (kontinuierlich, diskontinuierliche Primärtumorausläufer, Lymphknoten) oder diese durchbrochen haben
- vor geplanter Rektumexstirpation von unter den Levatoransatz reichenden Tumoren, sofern die sich jenseits der muscularis propria ausgebreitet haben (T3, 4)
- T4-Tumoren (jedes N, M0)
- Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels T1–3, N1, 2, M0
- Bei T1–2, N0, M0-Tumoren ist eine neoadjuvante Therapie nicht indiziert

Der Wert einer neoadjuvanten Therapie bei T3N0M0-Tumoren wird kontrovers beurteilt, insbesondere wenn die Infiltration jenseits der muscularis propria maximal 5 mm reicht. Diese Gruppe ist heterogen. Das Vorgehen kann sich nach der genauen Lokalisation (Vorder- versus Hinterwand, Höhenlokalisierung, internistische Begleiterkrankungen) richten und sollte im Tumorboard interdisziplinär festgelegt werden.

Die präoperative Behandlung von mobilen, kleinen T3/N0 Tumoren kann in Form einer Kurzzeitbestrahlung von 5 Gy an 5 aufeinander folgenden Tagen, bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy nach CT-Planung in Mehrfeldertechnik (siehe dort) erfolgen. Eine postoperative Radiatio ist bei diesem Vorgehen kontraindiziert.

Inoperable Tumoren

Im M0 Stadium erscheint bei gutem Allgemeinzustand und anderweitig nicht eingeschränkter Lebenserwartung ein interdisziplinärer Ansatz mit lokoregionärer Kuration gerechtfertigt. Die Behandlung besteht in einer neoadjuvanten Chemo-/Radiotherapie (siehe oben), hier mit dem Ziel eines Down-Stagings bzw. dem Erreichen einer operablen Situation. Die Schrumpfung und fibrotische Abkapselung des Tumors erfordert Zeit, so dass die Operationsentscheidung frühestens 4 - 6 Wochen nach Bestrahlungsende im Rahmen eines Re-Stagings getroffen werden kann.

Bei der neoadjuvanten Chemo-/Radiotherapie inoperabler Tumoren beginnt die Strahlentherapie bereits mit dem 1. Zyklus Chemotherapie; Dosierung und Zielvolumen siehe oben.

Durch die alleinige Chemo-/Radiotherapie ist eine lokoregionäre Kuration in Ausnahmefällen zu erreichen. Die Indikation bleibt aber eine Ausnahme wie z.B. bei Operationsablehnung, Risiken, aetas usw. Die Entscheidung sollte interdisziplinär getroffen werden. Die perkutane Strahlentherapie soll in Shrinking-field-Technik und/oder in Kombination mit einer intracavitären/interstitiellen Brachytherapie durchgeführt werden; Gesamtdosen von ca. 70 Gy sind erforderlich.

Schema: Neoadjuvante Radiochemotherapie:

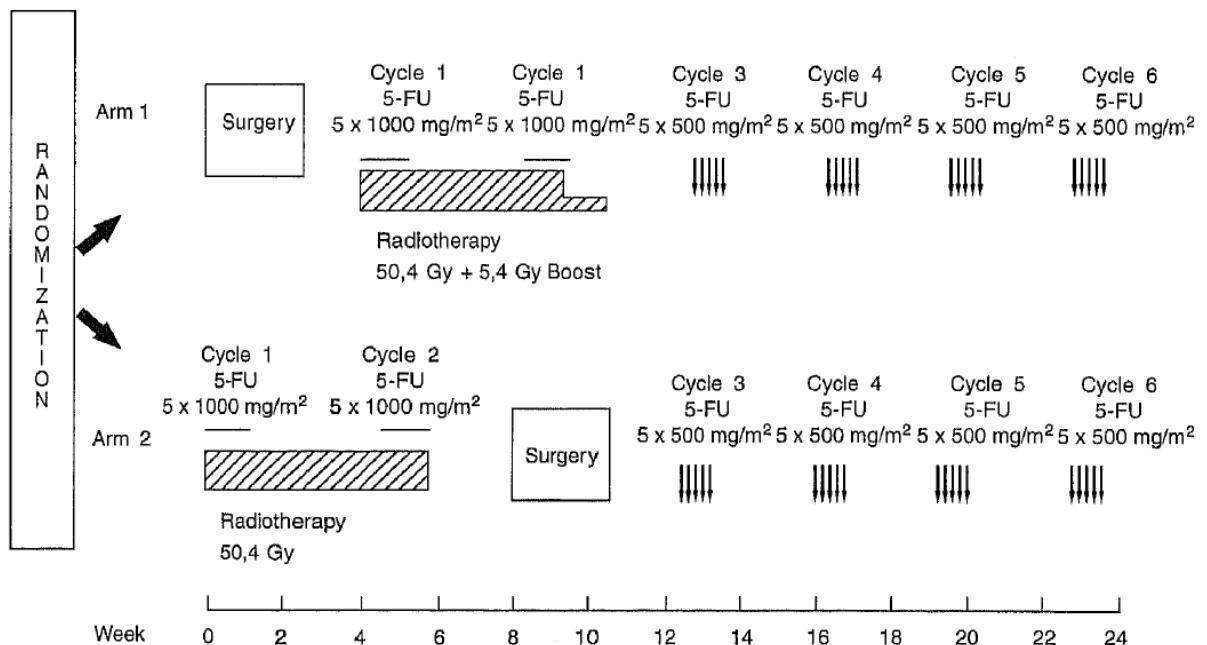


Figure 1 Design of the two-arm Rectal Cancer Study (Protocol CAO/ARO/AIO-94) comparing pre-operative to postoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer (UICC-stage II/III).

Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al.. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis.* 2003

b) Postoperative Radiochemotherapie:

Durch Verbesserung der chirurgischen Techniken – insbesondere der Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) – kann zumindest an spezialisierten Zentren die lokale Rezidivrate auf < 10 % (Ulrich Zentralbl. Chir. 2006) Stadienabhängig! gesenkt werden.

Indikation zur adjuvanten Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten (ohne neoadjuvante Therapie)

Mesorektumexzision adäquat und minimaler Sicherheitsabstand größer als 1 mm:

Tumor im oberen Drittel (12-16cm):

Stadium II (pT3/pT4 pN0): individuelle Entscheidung, bei T4 nach dorsal anstreben

Stadium III: adjuvante Radiochemotherapie indiziert

Tumor im mittleren Drittel (6-<=12cm):

Stadium II: individuelle Entscheidung, bei T4 nach dorsal anstreben

Stadium III: adjuvante Radiochemotherapie indiziert

Tumor im unteren Drittel (<6cm):

Stadium II und III: adjuvante Radiochemotherapie

Mesorektumexzision inadäquat oder minimaler Sicherheitsabstand <= 1 mm oder konventionelle Rektumresektion/-exstirpation:

Stadium II und III: adjuvante Radiochemotherapie indiziert

Sowohl für die Situation nach kontinenzerhaltender Operation als auch für den Zustand nach abdominoperinealer Rektumamputation sollen die gleichen Empfehlungen gelten.

- R0 / R1 Situation: Gesamtherddosis 45 – 50,4 Gy homogen auf das ganze Becken mit kleinvolumiger Dosis-Aufsättigung im Tumorbett bis zu einer Gesamtherddosis von maximal 50,4 Gy.
- R2 Situation: Ganzes Becken homogen mit 45 – 50,4 Gy mit kleinvolumiger Dosis-Aufsättigung der clipmarkierten Tumorloge bis zu einer Gesamtherddosis von maximal 59,8 Gy.

Bestrahlungsbeginn: bei primärer Wundheilung Woche 3 - 5 nach Resektion, ansonsten nach sekundärer Wundheilung.

Bestrahlungsvolumen: Hintere Beckenhälfte von Promontorium (in Einzelfällen Deckplatte LWK5) bis Beckenboden, lateral 1 cm lateral der Linea terminalis, Integration von Os sacrum.

Bestrahlungstechnik: 3 oder 4-Felder-Technik, individuell kollimierte Felder, Bestrahlung aller Felder täglich.

Die Dosis bezieht sich auf ICRU 50/62 (Isozentrum=100 %, die 95 %-Isodose umschließt das Zielvolumen, Dosismaximum <107 %);.

Die simultane Chemotherapie: 1000 mg 5-FU/m²/d als 120-Stunden-Dauerinfusion in der 1. und 5. Bestrahlungswoche.

Die sequentielle Chemotherapie nach kurativer Resektion und post-op Radiochemotherapie erfolgt mit 4 Kursen adjuvanter Chemotherapie 5-FU-Bolus in einer Dosierung von 500 mg/m²/Tag über 5 Tage, 3 Wochen Pause

Neue, intensivere Radiochemotherapieprotokolle wie z.B. Oxaliplatin/5FU oder Oxaliplatin/Capecitabine (XelOx) werden derzeit (2006) in Studien (Deutsche Multicenterstudie, PETACC/EORCT-AIO 40052-22062 Studie) untersucht. Erste Ergebnisse aus Phase II-Studien sind viel versprechend (Rödel et al. JCP in Druck). Ebenso erste Studien mit der zusätzlichen Gabe von Cetuximab.

Literatur:

1. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1990;66:49-55
2. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:1008-15.
3. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331:502-7.
4. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638-46. Comment in: *N Engl J Med*. 2001;345:690-2.
5. Sauer R. Adjuvant and Neoadjuvant Radiotherapy and Concurrent Radiochemotherapy for Rectal Cancer. *Pathol. Oncol Res*. 2002;8:7-17
6. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R; German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis*. 2003;5:406-15
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40
8. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol*. 2005;23:5620-7
9. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1114-23.
10. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5.
11. Geier A, Deppe H, Willis S, Holy R, Trautwein C, Gartung C. Interdisziplinäre Behandlung des Rektumkarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131:1945-50.
12. Zhou ZG, Hu M, Li Y, Lei WZ, Yu YY, Cheng Z, Li L, Shu Y, Wang TC. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc*. 2004;18:1211-5.
13. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1215-23.
14. Lundby L, Krogh K, Jensen VJ, Gandrup P, Qvist N, Overgaard J, Laurberg S. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1343-9; discussion 1349-52; author reply 1352.
15. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B; Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:8697-705

16. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:6126-31.
17. Gao F, Cao YF, Chen LS. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21:652-6
18. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Altman D, Holmstrom B, Glimelius B, Mellgren A. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Oct 20; [Epub ahead of print]
19. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmstrom B, Mellgren A. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:345-52
20. Ulrich A, Weitz J, Friess H, Büchler M. [Fiction and facts about multi-modal therapy in rectal cancer]. *Zentralbl Chir.* 2006;131:134-9.

5. Neo-adjuvante Chemotherapie

Zur alleinigen präoperativen neoadjuvanten Chemotherapie existieren keine gesicherten Ergebnisse, so dass vom OSP Stuttgart eine entsprechende Empfehlung nicht gegeben wird.

6. Adjuvante Chemotherapie

Wenn eine kombinierte RCT nicht möglich ist, könnte eine adjuvante alleinige Chemotherapie oder Strahlentherapie durchgeführt werden.

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie mit oralem Uracil–Tegafur (400 mg/m² Tegafur /d) über 1 Jahr hatte bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium III nach UICC und Resektion mit mesorektaler Exzision einen signifikanten Effekt auf das Überleben nach 3 Jahren (91 % versus 78 %; Akasu *Jap J Clin Oncol* 2006)

Eine frühere Meta-Analyse von 3 japanischen Studien mit 5233 Patienten zur alleinigen oralen adjuvanten Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen im Stadium III hatte für das Rektumkarzinom einen signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach 5 Jahren von 17 % (95 %-Konfidenzintervall 5 % - 23 %) erbracht. Dabei profitierten insbesondere die Patienten mit früheren Stadien (T2 > T3 > T4) (Sakamoto *J. Clin. Oncol.* 2004).

Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium III oder IV, die präoperative keine Chemotherapie bekamen profitieren bezüglich der Lokalrezidivrate (17,1 % versus 9,6 %, p = 0,002), aber nicht bezüglich des Gesamtüberlebens (58,2 % versus 52,2 %, p=0,13) von einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie (Bosset *N. Engl. J. Med.* 2006).

Die Art der 5-FU-Infusion (Bolus versus kontinuierlich) und die Hinzugabe von Leukovorin ergab in einer prospektiven randomisierten Studie keinen signifikanten Unterschied (Smalley *J. Clin. Oncol.* 2006).

Ein kleinere Studie zeigte vor kurzem, dass nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie der Lymphknotenstatus der wichtigste Prognosefaktor ist. Patienten mit einer kompletten Lymphknotenremission (ypN0) haben mit und ohne zusätzliche Chemotherapie (5FU/FS) eine gute Prognose mit einem krankheitsfreien Überleben nach 3 Jahren von 87,5 % versus 87,7 % (Fietkau *Dis Col Rectum* 2006). Ob Patienten mit ypN1 (DFS-3J: 72,2 %) und ypN2 (30 %), die nach einer 5FU/FS-

Therapie eine schlechtere Prognose hatten, von einer intensiveren zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie profitieren ist derzeit nicht bekannt.

Kontraindikationen für eine Chemotherapie sind:

- Allgemeinzustand schlechter als WHO 2
- Unkontrollierte Infektion
- Leberzirrhose Child B oder C
- Schwere KHK
- Herzinsuffizienz NYHA III oder IV
- Präterminale oder terminale Niereninsuffizienz
- Eingeschränkte Knochenmarksfunktion
- Unvermögen an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen.

Literatur:

1. Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U, Konstantaras C, Hatzitheoharis G, Liaros A, Athanassiou E, Dombros N, Dervenis C, Basdanis G, Gamvros O, Souparis A, Briasoulis E, Samantas E, Kappas A, Kosmidis P, Skarlos D, Pavlidis N. Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 1999 Jun;10(6):671-6.
2. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P; Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum; Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 1;22(3):484-92.
3. Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S; National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2006 Apr;36(4):237-44.
4. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, Fisher B, Rich TA, Martenson JA, Kugler JW, Benson AB 3rd, Haller DG, Mayer RJ, Atkins JN, Cripps C, Pedersen J, Periman PO, Tanaka MS Jr, Leichman CG, Macdonald JS. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3542-7.
5. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114-23.
6. Fietkau R, Barten M, Klautke G, Klar E, Ludwig K, Thomas H, Brinckmann W, Friedrich A, Prall F, Hartung G, Kuchenmeister U, Kundt G. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1284-92.

7. Lokoregionale Rezidive

Die Therapieentscheidung beim Vorliegen eines lokalen oder pelvinen Tumorrezidivs muss individuell festgelegt werden. Entscheidungskriterien sind das Tumorstadium bei der Primäroperation, das Ausmaß der primären therapeutischen Maßnahmen (Radikalität der OP, Vorbelastung durch Radio-/Chemotherapie) sowie die Klärung, ob bereits Metastasen vorhanden sind.

Selten wird eine sekundäre radikale operative Intervention möglich sein. Im M0 Stadium ohne Strahlenvorbelastung und anderweitig nicht eingeschränkter Lebenserwartung erscheint ein lokal potentiell kurativer Ansatz mit kombinierter trimodaler Therapie:

Chirurgie plus/minus Chemo-/Radiotherapie berechtigt. Die Indikation zu einem erneut operativen Eingriff in Form der prätherapeutischen Tumorresektion bzw. posttherapeutischen Entfernung eines Tumors muss individuell gestellt werden.

8. Metastasen

Bei schmerzhaften und statikgefährdenden Skelettmastasen sowie Hirnmetastasen und Lymphomen mit entsprechender Symptomatik ist die Strahlentherapie und/oder chirurgische Therapie eine Palliativmaßnahme der ersten Wahl.

9. Bestrahlungstechnik und Dosierung

Zur Gewährleistung einer homogenen Dosisverteilung erfolgt die Strahlentherapie grundsätzlich in Megavolttechnik, bevorzugt mit ultraharten Photonen (> 6 MV) des Linearbeschleunigers; dies gilt insbesondere für Patienten mit einem Beckendurchmesser von mehr als 18 cm. Die Bestrahlung des Patienten erfolgt in Bauchlage, Lochbrett. Zur besseren Dünndarmschonung ist eine Prallfüllung der Blase während der Strahlenapplikation anzustreben.

Die im Protokoll angegebenen Gesamtherddosen beziehen sich auf die Spezifikation nach ICRU 50/62. Dies bedeutet Gesamtherddosis 100 % im Isozentrum, mit einer Homogenität von + 7 % / - 5 % in der tumorumschließenden (Target volume) 95 % Isodose.

Die Kontrolle und Dokumentation des Isozentrums am Simulator sowie die Kontrolle und Dokumentation der Felder unter Bestrahlungsbedingungen sind obligat.

Feldgrenzen nach anteriorer Resektion

Die obere Feldgrenze liegt in der Höhe des Promontoriums; die seitlichen Grenzen erfassen 2 cm des knöchernen Beckens, die untere Feldgrenze liegt Mitte des knöchernen Sitzbeines. Bei Boxtechnik orientieren sich die Grenzen der seitlichen Felder nach ventral am Hinterrand der Symphyse bzw. an der äußeren Kontur des Os sacrum.

Feldgrenzen nach abdomino-perinealer Amputation

Obere Feldgrenze Promontorium, seitliche Feldgrenzen 2 cm in knöchernem Becken (s.o.); nach caudal ist das Feld so zu verlängern, dass bei Markierung der Dammbereich sicher erfasst ist. Unter Verwendung einer Boxtechnik verlagert sich die dorsale Feldbegrenzung auf die Hautoberfläche.

Bei histologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall der Iliaca comunis-Gruppe kann das Feld nach cranial im Sinne eines "Mini-Kamins" bis zum Zwischenwirbelabstand LWK 3 - 4 erweitert werden. Der seltene Nachweis paraortaler Lymphknoten muss gegebenenfalls mit einem zweiten Zielvolumen in typischer Weise erfasst werden.

Die Qualität der Radiochemotherapie ist ebenso wie die Qualität des Chirurgen ein wesentlicher Prognosefaktor.

10. Nachsorge eines Patienten mit Rektumkarzinom

1. Was ist unter dem Begriff “Nachsorge” zu verstehen?

Die Nachsorge eines Tumorpatienten umfasst diejenigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, die geeignet sind

- ein Wiederauftreten der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen
- Begleit- und Folgeerkrankungen zu erkennen
- dem Patienten bei seinen körperlichen, seelischen und sozialen Problemen zu helfen

2. Umfang der notwendigen Untersuchungen

Die Art und das Ausmaß der notwendigen Nachsorgeuntersuchungen ist von der Zielsetzung der Primärtherapie abhängig.

Erfolgt die Primärtherapie in kurativer Absicht steht die Rehabilitation des Patienten und die Früherkennung eines möglichen, behandelbaren Rezidivs im Vordergrund. Handelt es sich primär um eine palliative Therapie so müssen die ärztlichen Maßnahmen darauf ausgerichtet sein, die Symptome der Tumorerkrankung zu behandeln und mögliche Komplikationen (z. B. pathologische Fraktur oder Spinalmarkkompression) zu verhindern.

3. Rationalen der tumorspezifischen Nachsorge

a. Stadium UICC I.:

Nach R0 Resektion ist in Anbetracht der geringen Rezidivrate und der günstigen Prognose durch regelmäßige Nachuntersuchung kein prognostischer Gewinn zu erwarten. Eine Rektoskopie nach 2 und 5 Jahren dient der Früherkennung von Zweittumoren bzw. deren Vorstufen (Polypen). Abweichend hiervon kann im Einzelfall bei Annahme eines hohen Rezidivrisikos aufgrund der intraoperativen Befundes (z. B. bei Invasion pericolic Venen oder G 3 - 4 Tumoren) eine regelmäßige und engmaschige Nachsorge angezeigt sein (Schmiegel Z. Gastroenterol 2004).

b. Stadium UICC II. und III.:

Sollte eine regelmäßige Nachsorge stattfinden bei R0 Resektionen. Diese sollten jedoch nur durchgeführt werden, wenn bei einem Rezidiv therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind (Schmiegel Z. Gastroenterol 2004).

4. Lokalisation der Metastasierung

- Lokalrezidiv
- Leber
- Lunge
- diffuse Aussaat / Peritonealcarcinose

5. Empfohlene Nachsorgeuntersuchung

siehe beiliegendes Schema je nach primärer Stadieneinteilung

Grundsätzlich außerhalb des Schemas, wenn entsprechende Beschwerden (positiver Haemoccult-Test, Peranalblutung, Verdauungsstörungen die länger als 2 - 3 Tage andauern, etc.) vorliegen

Gegebenenfalls:

- Vermittlung von Anschlussheilbehandlung mit dem Ziel der vollständigen Rehabilitation
- Hilfe beim Beantragen steuerlichen Vergünstigungen innerhalb des gesetzlichen Rahmens
- gutachterliche Klärung von Arbeits- und Berufsunfähigkeit

7. Sonderfälle:

Nach lokaler Abtragung eines pT1-low-risk- Karzinoms: Kontrollendoskopie nach 6, 24 und 60 Monaten

Die ASCO (American Society of Clinical Oncology) empfiehlt die CEA-Bestimmung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom alle 3 Monate für mindestens 3 Jahre für Patienten, die willens und in der Lage sind, sich beim Auftreten von Lebermetastasen einer Metastasenresektion bzw. einer systemischen Therapie zu unterziehen. Weiterhin sollte, entsprechend der ASCO, jedes Jahr ein CT-Thorax und Abdomen für 3 Jahre nach Primärtherapie bei denjenigen Patienten durchgeführt werden, die ein höheres Rezidivrisiko haben und sich für eine kurativ intendierte Metastasenchirurgie eignen (Desch J Clin Oncol 2005).

Literatur

1. Kruck P (1998) Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zur Rehabilitation beim kolorektalen Karzinom. Forum-DKG 13: 395-397
2. Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Folsch UR, Fruhmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kuhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK; Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Z Gastroenterol. 2004;42:1129-77.
Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Pfister DG, Virgo KS, Petrelli NJ; American Society of Clinical Oncology.2005) Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline J.Clin.Oncol. 2005; 23:8512-8519

Nachsorgeempfehlungen bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC – Stadium I

Untersuchung Monate

| | 6 | 12 | 18 | 24 | 36 | 48 | 60 |
|------------------------------------|---|----|----|----|----|----|----|
| Anamnese, körperliche Untersuchung | | | | + | | | + |
| Koloskopie # | | | | + | | | + |

3 Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich. Nach dem 5. Jahr alle 3 Jahre Koloskopie;

Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC- Stadium II und III

| Untersuchung | Monate | | | | | | |
|---|--------|----|----|----|----|----|----|
| | 6 | 12 | 18 | 24 | 36 | 48 | 60 |
| Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA* | + | + | + | + | + | + | + |
| Abdomen-Sonographie | + | + | + | + | + | + | + |
| Röntgen-Thorax (in 2 Ebenen) | | + | | + | + | | + |
| Nach Rektumresektion: Sigmoidoskopie, evtl. Endosonographie | + | + | + | | +° | +° | |
| Koloskopie # | | | | + | | | + |
| Computertomographie (Axialverfahren) Becken | | | | | | | |

3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. Adjuvanter Strahlen / Chemotherapie)

° Nach adjuvanter Strahlen/Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive

3 Monate postoperativ, wenn präoperativ eine Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich
Nach dem 5. Jahr alle 3 Jahre Koloskopie

11. Palliative Chemotherapie

Die palliative Chemotherapie des metastasierten Rektumkarzinoms entspricht im Wesentlichen der des Kolonkarzinoms (s. dort).



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Amendment des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Rektumkarzinoms

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Gastrointestinale Tumoren“
2012

Amendment Leitlinie Rektumkarzinom

PD Dr. med. Rene Hennig, Prof. Dr. med. Jörg Königer

Einleitung:

Leitliniengerecht sollen alle Patienten, die nach dem Staging den UICC-Stadien II und III (T3/T4 oder N+) zugeordnet werden, eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie erhalten.

Das Lokalrezidivrisiko kann somit im Vergleich zur alleinigen TME (Totale Mesorektale Exzision) halbiert werden, allerdings ohne Einfluss auf das Langzeitüberleben bei bislang eingeschränkter Nachbeobachtungszeit. Die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie führt nicht zur Erhöhung der unmittelbaren perioperativen Morbidität, hat aber eine eigene nicht unerhebliche Morbidität, ist für den Patienten aufwändig und belastend und bleibt aber nicht ohne langfristige Folgen hinsichtlich Stuhl- und Sexualfunktion, Entstehung von Fisteln und Zweitkarzinomen (1-3). Zudem wird ein großer Teil an Patienten durch dieses Konzept übertherapiert, aufgrund mangelnder Qualität und Verfügbarkeit von Stagingverfahren (4;5) und Selektionskriterien, die zuletzt immer mehr hinterfragt werden.

Ziel dieses Amendments ist es, die Kriterien für die Entscheidung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie an Hand der aktuellen Datenlage zu diskutieren und die Basis für eine in Einzelfällen differenziertere Therapie zu legen.

Präoperative Diagnostik:

Die rektale Endosonografie in der Hand des Erfahrenen stellt gemeinsam mit der hochauflösenden MRT-Untersuchung des Beckens heute einen unbedingt erforderlichen Standard dar. Hierbei stellen vor allem die „mesorektale Invasionstiefe“ (bis 5mm) des Tumors und der „CRM-Status“ entscheidende Kriterien dar (6-8). Der „CRM“ ist der zirkumferentielle Resektionsrand, der negativ ist, wenn der Abstand des Tumors zur mesorektalen Hüllfaszie > 1mm beträgt. In vielen Studien zur Behandlung des Rektumkarzinomes sind diese heute einzufordernden Untersuchungen nicht regelhaft Teil des Protokolls.

Relevanz des Lymphknotenstatus und zirkumferentieller Resektionsrand (CRM):

Der Lymphknotenstatus spielt inzwischen eine untergeordnete Rolle.

Metastasensuspekte Lymphknoten, die im MRT mit < 1mm zum zirkumferentiellen Resektionsrand angegeben werden, sind nach histologischer Beurteilung des TME-Resektates praktisch nie für einen positiven CRM-Status verantwortlich (9).

Aktuelle Studien belegen, dass das klinische N-Stadium für die Patientenselektion keine Rolle spielt, sondern vielmehr eine Invasionstiefe bis 5mm und ein negativer CRM-Status über die UICC-Stadien I, II und III hinweg Patienten für eine primäre Resektion mit adäquater TME qualifizieren. Die Lokalrezidivrate liegt hier bei 3,3 % (7;8) . Auch die Studie von Mathis et al zeigt, dass die primäre kurative Operation mit einer Lokalrezidivrate von 3,6 % nach anteriorer Resektion und 5,5 % nach Rektumexstirpation eine ausgezeichnete lokale Tumorkontrolle ermöglicht (10).

Der Lymphknotenstatus ist bei Durchführung einer adäquaten Totalen Mesorektalen Exzision (TME) weder präoperativ im Staging durch MRT noch nach

histopathologischer Aufarbeitung des Resektates ein Prädiktor für das Outcome von Patienten mit Rektumkarzinom (6; 9). Sogar positive Lymphknoten an der Beckenwand stellen keinen prognostischen Faktor dar und beeinflussen nicht das Überleben der Patienten (11).

Lokalrezidivrate und Langzeitüberleben nach neoadjuvanter Therapie:

Die Daten über das 11-jährige Follow-up von Sauer et al bestätigen die Überlegenheit der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Radiochemotherapie. Darüber hinaus reduziert die neoadjuvante Radiochemotherapie die Lokalrezidivrate von 12,5 % ohne Vorbehandlung auf 6,8 % nach präoperativer Radiochemotherapie (12). Sehr einschränkend muss aber festgestellt werden, dass eine Lokalrezidivrate in dieser Höhe aus chirurgischer Sicht an sich nicht akzeptabel ist. Wie zu erwarten und in vielen Studien gezeigt, bestätigt sich auch in dieser Studie, dass die neoadjuvante Therapie in der Lage ist, schlechte chirurgische Qualität im Sinne einer Reduzierung des Lokalrezidivrisikos teilweise zu kompensieren. Der ganz entscheidende Erkenntnisgewinn der sich aus dieser Studie ergibt ist aber der, dass daraus auch nach sehr langer Beobachtungszeit von 11 Jahren keinerlei Überlebensgewinn für den Patienten resultiert, das Gesamtüberleben wird auch nach dieser langen Beobachtungszeit nicht beeinflusst. Eindrücklich stellt die Studie aber auch dar, dass eine Vielzahl an Patienten aufgrund eines „Overstagings“ eine Therapie erhalten, die eigentlich nicht erforderlich ist (12).

Dabei muss betont werden, dass in dieser Arbeit das lokale Staging über die rektale Endosonografie oder eine Computertomografie erfolgte und Begriffe wie Invasionstiefe und CRM gar nicht auftauchen. Das MRT hatte während dieser Studie noch keinen Stellenwert. Gerade im Hinblick auf das erheblich verbesserte lokale Staging durch die MRT des Beckens können die Ergebnisse dieser sicher damals ausgezeichnet angelegten Studie nur noch sehr eingeschränkt für heutige Therapieentscheidungen herangezogen werden.

Aus der Metaanalyse von Ceelen et al geht hervor, dass die präoperative Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie in der Kontrolle des Lokalrezidivrisikos überlegen ist, wiederum ohne Benefit für das Gesamtüberleben (13). Obwohl das Ansprechen des Tumors auf die Radiochemotherapie deutlich besser ist, führt dies nicht zu einer erhöhten Rate an Schließmuskel erhaltenden Operationen (13). Die Dutch Colorectal Cancer Group vergleicht die Kurzzeit-Bestrahlung (5x5) mit der alleinigen TME. Es wird eine geringere Lokalrezidivrate von 5 % versus 11 % angegeben (15). Die Patienten wurden zwischen 1996 und 1999 in die Studie eingeschlossen (14). Ein standardisiertes Staging mittels MRT zur Bestimmung von Invasionstiefe und CRM fand nicht statt. Zudem zeigt die bereits angeführte Metaanalyse die Überlegenheit der Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie.

Zusammenfassung:

Um den aktuellen klinischen und wissenschaftlichen Erkenntnissen gerecht zu werden, empfehlen wir im Rahmen der bestehenden Leitlinie eine Patienten bezogene Diskussion im Stadium UICC-II und III. Dabei spielen sowohl die klinische Untersuchung (fixierter oder mobiler Tumor, ventral oder dorsal) sowie infolge der MRT-

Diagnostik die Einteilung in „good and poor prognosis“ Tumore eine wesentliche Rolle (15).

Mobile, dorsal liegende Tumore, die aufgrund des MRTs als prognostisch günstig (CRM negativ, bei >1mm Abstand zur mesorektalen Hüllfaszie und einer Invasionsstiefe von max. 5mm,) eingestuft werden, sollten nach Diskussion im Tumorboard und entsprechender Aufklärung der Patienten primär operiert und nicht neoadjuvant vorbehandelt werden. Für dieses Patientenkollektiv liegt die Lokalrezidivrate bei 3 %. Insbesondere in Bezug auf den Nodalstatus muss ein Umdenken erfolgen, da dieser bei technisch einwandfrei durchgeführter Totaler Mesorektaler Exzision (TME) heute kein Prognose relevanter Faktor mehr ist. Die Invasionsstiefe des Tumors mit > 5mm und ein positiver zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) bei < 1mm Abstand des Tumors zur mesorektalen Hüllfaszie sind die entscheidenden Kriterien für die Indikationsstellung zur neoadjuvanten oder adjuvanten Radiotherapie. Ein positiver Nodalstatus bei negativem CRM sollte wie beim Colonkarzinom lediglich zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie führen.

Literaturverzeichnis

1. Pollack, J. et al, Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer., Br J Surg 93:1519-1525, 2006
2. Urso, E. et al, Complications, functional outcome and quality of life after intensive preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer., Eur J Surg Oncol 32:1201-1208, 2006
3. Peeters, K.C.M.J., Late Side Effects of Short-Course Preoperative Radiotherapy Combined With Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Increased Bowel Dysfunction in Irradiated Patients—A Dutch Colorectal Cancer Group Study, J Clin Oncol 23:6199-6206, 2005
4. Juchems, M.S. et al, Current imaging for rectal cancer., Chirurg 80: 274-280, 2009
5. Marusch F. et al, Endorectal ultrasound in rectal carcinoma – do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care?, Endoscopy 43: 425-431, 2011
6. Patel, U.B. et al, Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience., J Clin Oncol 29(28):3753-60, 2011
7. Taylor, F.G. et al, Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study., Ann Surg 253(4):711-9, 2011
8. Taylor, F.G. et al, One millimeter is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer., B J Surg 98: 872-9, 2011
9. Shihab, O.C. et al, Magnetic resonance imaging-detected lymph nodes close to the mesorectal fascia are rarely a cause of margin involvement after total mesorectal excision. Br J Surg 97: 1431-6, 2010
10. Mathis, K.L. et al, Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer., Br J Surg 99:137-143; 2012
11. Shihab, O.C. et al, Relevance of magnetic resonance imaging-detected pelvic sidewall lymph node involvement in rectal cancer. Br J Surg 98: 1798-804, 2011
12. Sauer, R. et al., Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years., J Clin Oncol 30, 2012
13. Ceelen, W.P. et al, Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer (Review)., The Cochrane Collaboration, 2009
14. Van Gijn, W. et al, Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial., Lancet Oncol 12(6):575-82, 2011
15. Simunovic, M. et al, Outcomes following a limited approach to radiotherapy in rectal cancer. Br J Surg 98(10):1483-8, 2011