

Operative Optionen beim kolorektalen Karzinom

*Neue Techniken und multimodale Konzepte bei Primärtumoren
und Metastasen*

Die Chirurgie ist auch heute noch der wichtigste Therapieschritt zur Behandlung eines kolorektalen Karzinoms. Bis auf den Zugang mit der Laparoskopie haben sich die chirurgischen Prinzipien des Primärtumors nicht geändert. Der laparoskopische Approach zeigt bessere frühpostoperative Ergebnisse bei gleich guter Tumorkontrolle als der offene Zugang. Bei fortgeschrittenen Tumorleiden können durch multimodale Ansätze mit Chirurgie erstaunliche Langzeitergebnisse erreicht werden.

MARKUS APPELT, MICHAEL ZÜND



Markus
Appelt



Michael
Zünd

Auch im Jahr 2013 ist die Chirurgie der wichtigste therapeutische Schritt zur Heilung eines kolorektalen Karzinoms. Sowohl in der Behandlung des Primärtumors als auch bei der Metastasenchirurgie hat es in den letzten Jahren einige neuere chirurgische Optionen gegeben.

Kolonkarzinom

Die allgemeinen tumorchirurgischen Prinzipien blieben in den letzten Jahren trotz zahlreicher Verbesserungen der chirurgischen Technik unverändert. Nach wie vor ist das Ziel des chirurgischen Vorgehens die radikale Entfernung des tumortragenden Darmabschnitts. In Abhängigkeit der Tumorlokalisation wird durch das zentrale Absetzen der zugehörigen mesenterialen arteriellen Gefässachsen auch der entsprechende Lymphabfluss mitreseziert, woraus sich die verschiedenen Kolektomien ergeben (Tabelle 1). Tumore im Colon transversum werden vorzugsweise je nach Lage durch eine erweiterte rechts- oder linksseitige Hemikolektomie reseziert. Eigentliche Transversumresektionen sind aufgrund früherer Studien

auch wegen höherer Raten an Anastomoseninsuffizienzen nicht zu favorisieren. Der Übergang von der Sigmaresektion zur Hemikolektomie links ist fließend und formal wenig relevant. Das korrekte Ausmass der Resektion oralwärts ergibt sich hier durch die Lage des Tumors und die Durchblutungssituation des Darmabschnitts nach zentralem Absetzen der zugehörigen hauptversorgenden Gefässe.

Rektumkarzinom

Komplexer sind die Verhältnisse und Vorgehensweisen im Bereich des Rektums. Für die Wahl des Operationsverfahrens (lokale Exzision, tiefe anteriore Resektion oder abdominoperineale Rektumamputation) und die Festlegung einer allfälligen neoadjuvanten Therapie hat das exakte präoperative Staging einen hohen Stellenwert. Die Lage des Tumors mit Distanzangabe des Tumorunterrandes ab Anokutanlinie wird standardisiert durch eine starre Rektoskopie ermittelt, wobei das Rektum in ein distales, ein mittleres und ein proximales Drittel mit den oberen Grenzen bei 5, 10 und 15 cm ab Anokutanlinie eingeteilt wird. Das lokale radiologische Staging soll durch eine endorektale Sonografie oder durch ein MRI des Beckens erfolgen, wobei die MRI-Untersuchung bessere objektive Informationen zur Tumoreinteilung liefert.

Totale mesorektale Exzision (TME)

Während sich die Art der Resektion der Kolonkarzinome in den vergangenen Jahren wenig veränderte, gab es beim Rektumkarzinom mit der Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) durch B. Heald (1) erhebliche Fortschritte in Bezug auf die onkologischen Ergebnisse. Heald unterteilt die tiefen Rektumkarzi-

ABSTRACT

Surgical options in colorectal cancer

Surgical intervention remains the mainstay treatment of colorectal cancer. Laparoscopic surgery is increasingly more commonplace in the primary resection of malignant tumours. Recent studies from prospective randomised multi-centre studies of laparoscopic surgery of colorectal cancers confirm that the minimally invasive surgical technique offers the same level of safety and results as open surgery. Modern multimodal therapies which include the use of surgical procedures, have often shown promising curative responses in the treatment of metastasised tumours.

Keywords: colorectal cancer, surgery, laparoscopy.

Tabelle 1:

Resektionsausmass nach Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Resektionsausmass
Coecum, Colon ascendens	Hemikolektomie rechts
rechte Kolonflexur, proximales Colon transversum	erweiterte Hemikolektomie rechts
linke Kolonflexur, distales Colon transversum	erweiterte Hemikolektomie links
Colon descendens, proximales Colon sigmoideum	Hemikolektomie links
mittleres und distales Colon sigmoideum	(erweiterte) Sigmaresektion
oberes Rektumdrittel	anteriore Rektumresektion
distale zwei Drittel des Rektums	tiefe anteriore Rektumresektion/total mesorektale Exzision (TME)
distales Rektum mit Sphinkterinfiltration	abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) mit Anlage eines terminalem Descendostomas
Rektumkarzinom T1 sm1-2 NO G1/2 (low grade)	transanale Resektion/transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM), ggf. kombiniert mit einer endoskopischen posterioren Mesorektumresektion (EPMR)

nome in sogenannte «gute» und «schlechte» Tumore anhand des im MRI gemessenen Abstands zur mesorektalen Faszie. Tumore mit einem im MRI gemessenen Abstand von mehr als 5 mm werden mit einer Wahrscheinlichkeit von über 95% als R0-resektabel beschrieben. Derzeit kann im MRI der Abstand von Rektumkarzinomen zur mesorektalen Faszie bis auf 1 mm Abstand mit ausreichender Sicherheit angegeben werden (2). In Verbindung mit der tiefen anterioren Resektion wird bei Tumoren im mittleren und distalen Rektumdrittel das gesamte Rektum-Mesenterium (Mesorektum) unter strikter Schonung der mesorektalen Hüllfaszie als komplette Einheit reseziert. Durch die Etablierung der TME reduzierte sich die Rate an positiven Resektionsrändern von früher gegen 25% auf 5 bis 7% mit entsprechender Senkung der Lokalrezidivrate (3). Durch die subtilere Präparation bei der TME mit Schonung der lokalen autonomen Nerven konnte auch die Rate der Blasenentleerungsstörungen und Sexualfunktionsstörungen auf weniger als die Hälfte gesenkt werden. Neben der Lokalrezidivrate sind postoperative Morbidität, Mortalität und Langzeitüberleben klar von der Erfahrung des Chirurgen abhängig.

Resektionen mit Anastomosen im distalen Rektumdrittel weisen eine deutlich höhere Anastomoseninsuffizienzrate auf, weswegen bei diesen Eingriffen die Anastomose mittels protektivem doppelläufigen Ileostoma für sechs Wochen postoperativ geschützt werden soll.

Weitere Techniken

Kann der Tumor nicht mit genügendem Sicherheitsabstand zum Schliessmuskel reseziert werden, infiltriert das Karzinom klinisch, endosonografisch oder im MRI bereits den Schliessmuskelapparat, oder leidet der Patient an einer schweren vorbestehenden Stuhlinkontinenz, so ist die Indikation einer abdominoperinealen Rektumamputation (APR) mit Anlage

eines terminalen Kolostomas zu prüfen. Zur Reduktion der Lokalrezidivrate soll auch in diesen Fällen eine neoadjuvante Radiochemotherapie evaluiert werden.

Eine lokale transanale Tumorresektion kann bei den auf die Submukosa beschränkten uT1-low-grade-Rektumkarzinomen (G1/G2) mittels Vollwandresektion vorgenommen werden. Operationstechnisch kann das bei Tumorgrossen < 4 cm bis 10 cm ab Anokutanlinie minimalinvasiv im Sinne einer transanal endoskopischen Mikrochirurgie (TEM) erfolgen. Bei höheren Tumorstadien wie bei T1-Karzinomen mit Risikofaktoren (sm3, G3) oder T2-Karzinomen soll keine alleinige lokale Exzision durchgeführt werden. Diese Tumorstadien bedürfen einer Resektion nach den oben genannten tumorchirurgischen Prinzipien (Tabelle 1).

Als interessante Zusatzoption nach lokaler Resektion von distalen T1-sm1-2-Karzinomen kann die durch A. Zerz 2006 beschriebene endoskopische posteriore Mesorektumresektion (EPMR) erachtet werden (4). Durch die minimalinvasive Resektion des Mesorektums wird dabei der Lymphabfluss reseziert und ein Lymphknotenstaging zusätzlich erreicht.

Ausgedehnte organüberschreitende Befunde sollen durch eine erweiterte Resektion mit En-bloc-Entfernung benachbarter Strukturen und Anstreben der R0-Resektion versorgt werden.

Offener oder laparoskopischer Zugang?

Als Zugangsweg zur operativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms bietet sich neben der herkömmlichen offenen Operation der minimalinvasive laparoskopische Eingriff alternativ an.

Bedenken, dass die laparoskopische Resektion von kolorektalen Malignomen schlechtere Ergebnisse gegenüber den offenen Eingriffen im Hinblick auf Rezidivrate und Gesamtüberleben hat, dürfte der

Tabelle 2:

Vor- und Nachteile der laparoskopischen Operation

Vorteile	Nachteile
geringerer postoperativer Analgetikabedarf	intraoperativ zum Teil extreme Körperlagerung
schnellerer Beginn der Darmtätigkeit	höhere intraoperative Kreislaufbelastung
kürzerer Spitalaufenthalt	fehlendes direktes Tastgefühl beim Operateur
geringeres Wundinfekt- und Narbenhernienrisiko	höhere Operationskosten
weniger intraabdominale Verwachsungen	
bessere Kosmetik	

Grund für die verzögerte Akzeptanz in der laparoskopischen kolorektalen Tumorchirurgie gewesen sein. Initiale Bedenken wegen hoher Raten an Trokar-Metastasen haben sich im Verlauf als unberechtigt erwiesen (5). Die Rate hat sich mit < 1% auf das Niveau von Rezidiven im Wundbereich nach offener Operation angeglichen.

Bei Kolon- und Rektumkarzinomen: gleiche Langzeitergebnisse

Während der letzten zehn Jahre etablierte sich anhand zahlreicher Studien eine steigende Evidenz, dass die Resultate der laparoskopischen Chirurgie bezüglich Rezidivrate und Gesamtüberleben mindestens gleichwertig sind. In den Vereinigten Staaten und in Europa wurden grosse, prospektiv randomisierte Multizenterstudien (COST, COLOR und CLASICC) zur Klärung des Stellenwertes der Laparoskopie angelegt (6–8). Aktuell liegen die 10-Jahres-Langzeitergebnisse der CLASICC-Studie vor, welche die bereits vorhandenen Daten erhärtet und das laparoskopische Vorgehen nicht nur für Kolonkarzinome, sondern auch für Rektumkarzinome weiter als onkologisch sichere Option und zu favorisierende Operationstechnik unterstützt (9). Zwischen offen und laparoskopisch operierten Patienten ergab sich in Bezug auf das Gesamtüberleben (78,3 [65,8–106,6] Monate vs. 82,7 [69,1–94,8] Monate) und das krankheitsfreie Überleben (89,5 [67,1–121,7] Monate vs. 77,0 [63,3–94,0] Monate) kein signifikanter Unterschied. Die Lokalrezidivrate unterscheidet sich zwischen den randomisierten Gruppen ebenfalls nicht, was insbesondere auch für das Rektumkarzinom gilt. Gegenüber anderen Studien weist die CLASICC-Studie für Kolonkarzinome bei intraoperativer Konversion vom laparoskopischen zum offenen Eingriff eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens auf.

Die Evidenz, ob auch Rektumchirurgie laparoskopisch durchgeführt werden soll, war bisher noch weniger klar und hat sich aufgrund der neuesten Daten zugunsten der Laparoskopie weiter erhärtet.

Problematische Situationen

Die laparoskopische Operation des distalen Rektumkarzinoms kann technisch aufgrund enger Platzver-

hältnisse im kleinen Becken und kurzen distalen Sicherheitsabständen zum Tumor auch für den erfahrenen Operateur sehr schwierig und limitierend sein. Obwohl die laparoskopische Vorgehensweise zahlreiche Vorteile aufweist (Tabelle 2), bleibt das wichtigste Ziel der kolorektalen Karzinomchirurgie die komplette, saubere Tumoresektion (R0) mit Resektion des zugehörigen Lymphabflussgebiets und letztlich der Dokumentation von mindestens zwölf Lymphknoten für ein signifikantes Staging. Sollten diese Ziele sicherer durch eine Laparotomie erreicht werden, ist auf ein laparoskopisches Vorgehen zugunsten der onkologischen Sicherheit zu verzichten.

Als relative Kontraindikationen für eine laparoskopische kolorektale Chirurgie sind aus den genannten Gründen auch multiple Voroperationen mit schweren Verwachsungen, sehr grosse Tumore und eine massive Adipositas zu erachten.

Metastasen Chirurgie

Die chirurgische Onkologie hat in den letzten Jahren insbesondere beim fortgeschrittenen metastasierenden kolorektalen Karzinom einen grossen Wandel erlebt. Die Chirurgie ist ein Teil eines multimodalen Konzeptes geworden, welches immer noch die grösste Bedeutung im Hinblick einer möglichen Kuration hat.

Lebermetastasen

Die primäre Metastasenlokalisation bei kolorektalen Karzinomen ist die Leber. 20 bis 25% der Lebermetastasierung werden synchron bei der Diagnostik des Primärtumors festgestellt. Ein Drittel aller Patienten entwickelt nach einem Intervall zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms eine Metastasierung in der Leber (metachrone Metastasen). Derzeit ist weiterhin die chirurgische Intervention die einzige Therapie, welche ein langfristiges Überleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen gewährleisten kann. Ein kurativer Ansatz kann bei 15 bis 20% aller Patienten eingeschlagen werden. Die chirurgische Behandlung ist limitiert durch die Metastasenausdehnung, die anatomische Lage der Metastasen, die metabolische Funktion der Restleber und durch den Allgemeinzustand des Patienten. In den letzten Jahren

haben sich verschiedene mehrphasige Konzepte zur Behandlung der Lebermetastasierung entwickelt (10). Ein wichtiger Faktor bei der Therapie von Lebermetastasen ist der individuelle multimodale Behandlungsplan, welcher an einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt wird. Falls die Lebermetastasen nicht primär resektabel sind, wird mit einer neoadjuvanten Chemotherapie ein Downstaging versucht. In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass bis zu 20% von primär inoperablen Lebermetastasen nach einem Downstaging im Verlauf reseziert werden konnten.

Neue Techniken in der Lebermetastasen Chirurgie

Vonseiten der Chirurgie gibt es heutzutage verschiedene Optionen, eine tumorfreie Leber zu erreichen. Bei einer ausgedehnten Metastasierung wird häufig ein zweizeitiges Vorgehen gewählt. Bei der ersten Operation wird ein Leberteil durch atypische Resektionen und/oder ablative Techniken von Tumorherden befreit. Damit der Leberlappen hypertrophiert, wird zusätzlich noch der Portalvenenast der Gegenseite ligiert. Innerhalb weniger Wochen kommt es zu einer signifikanten Volumenvermehrung, sodass anschliessend in einer zweiten Operation die restliche Lebermetastasierung über eine anatomische Resektion entfernt werden kann (11). Ein Portalvenenastverschluss kann auch interventionell-radiologisch mittels Embolisation erfolgen.

In der klassischen Leberchirurgie haben sich in den letzten Jahren neuere Dissektionstechniken für das Leberparenchym entwickelt. Ein zusätzlicher neuer chirurgischer Therapieansatz ist die Thermoablation von Metastasen. Mit Radiofrequenz (12, 13), Laser oder Mikrowelle werden Metastasen- und Lebergewebe in einem dreidimensionalen Bereich durch Hitze Wirkung zerstört.

Mit den heutigen Therapieansätzen kann man Langzeitüberlebensraten von über 30% nach fünf Jahren erreichen. Wichtiger Faktor ist dabei eine R0-Resektion/Ablation der Lebermetastasen.

Peritonealkarzinose

Etwa 10% aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom erleiden im Verlauf einen Tumorbefall peritoneal. Früher hatte man in dieser Situation eine Überlebensprognose von sechs Monaten. P. Sugarbaker vom Washington Cancer Center (14) entwickelte vor 20 Jahren eine spezielle Methode zur operativen Resektion aller Tumorformationen intraabdominal, unterstützt durch eine einmalige intraoperative, hypertherme, intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC). Sowohl eine prospektiv randomisierte Studie (15) als auch verschiedenste prospektive Studien (16) erreichten ein 5-Jahres-Überleben von 30 bis 40% nach diesem multimodalen Ansatz. Damit diese guten Zahlen erreicht werden können, müssen Selektions-

kriterien eingehalten werden. Geeignet sind Patienten ohne extraabdominale Metastasen, mit gutem Performancestatus (WHO 1–2), beschränktem Befall des Peritoneums (Peritoneal Cancer Index PCI < 20) und ohne ausgedehnte Metastasierung der Dünndarmwand (17). Der wichtigste Schritt im Behandlungsprotokoll ist eine komplette makroskopische Zytoreduktion. Durch eine subtile Operation werden sämtliche Anteile des tumorbefallenen viszeralen und parietalen Peritoneums reseziert. Damit eine vollständige Zytoreduktion erreicht werden kann, müssen in der Regel auch Anteile einiger Organe mitentfernt werden, sodass es sich oft um eine Multi-viszeralresektion handelt. Die hypertherme, intraperitoneale Chemotherapie wird nach Resektion in gleicher Narkose in offener oder geschlossener Technik durchgeführt. Die Zytostatika, in der Regel Mitomycin C, Cisplatin, Oxaliplatin, Irinotecan oder Doxorubicin, werden während einer Therapiedauer von 60 bis 90 Minuten und mit einer Temperatur von 41 bis 42° C peritoneal angewendet.

Lungenmetastasen

Bis zu 15% aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickeln im Verlauf Lungenmetastasen. Die Lunge ist das zweithäufigste Organ, in welchem das kolorektale Karzinom Metastasen bildet. In der Metastasen Chirurgie können Resektionen sowohl mit einer Thorakotomie als auch heute vermehrt mit videoendoskopisch assistierter Thorakoskopie (VATS) durchgeführt werden. Die Metastasen kann man mit Staplern oder auch mit einem Neodym-YAG-Laser resezieren (18). Solange genügend Lungenvolumen belassen werden kann, können auch mehrere Metastasen in verschiedenen Lappen reseziert werden. Wie in der Leberchirurgie werden auch in der Lunge Thermoablationen durchgeführt. Thermoablative Techniken sind je nach Lage der Metastase auch über einen perkutanen Zugang einsetzbar. In der Lunge wurden bisher Fallserien mit Radiofrequenzablation (19), Laser oder Mikrowellentechnik (20) mit einem 5-Jahres-Überleben um 40% beschrieben. ▲

Dr. med. Markus Appelt
Leitender Arzt
E-Mail: markus.appelt@zgks.ch

und

Dr. med. Michael Zünd
Chefarzt
E-Mail: michael.zuend@zgks.ch

Chirurgische Klinik
Zuger Kantonsspital
6340 Baar

Quellen:

1. Heald B, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613–16.
2. Taylor FG, Quirke P, et al. (MERCURY study group): One millimeter is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg* 2011; 98(6): 872–79.
3. Heald RJ, Ryall RD: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496): 1479–82.
4. Zerz A, Müller-Stich BP, et al.: Endoscopic posterior mesorectal resection after transanal local excision of T1 carcinomas of the lower third of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(6): 919–24.
5. Ziprin P, Ridgway PF, et al.: The theories and realities of port-site metastases: a critical appraisal. *J Am Coll Surg* 2002 Sep; 195(3): 395–408.
6. Fleshman J, Sargent DJ et al.: Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246(4): 655–62.
7. Buunen M, Bonjer HJ, et al.: COLOR II. A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for rectal cancer. *Dan Med Bull* 2009; 56(2): 89–91.
8. Jayne DG, Thorpe HC, et al.: Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97(11): 1638–45.
9. Green BL, Marshall HC, et al.: Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100(1): 75–82.
10. Sharma S, Camci C, Jabbour N: Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15, 570–80.
11. Narita M, Oussoultzoglou E, et al.: Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2011; 98, 1463–75.
12. Cirocchi R, Trastulli S, et al.: Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6, CD006317.
13. Machi J, Oishi AJ, Sumida K et al.: Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 2006; 12, 318–26.
14. Sugarbaker P, Jablonski KA: Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221, 124–32.
15. Verwaal VJ, Bruin S et al.: 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2426–32.
16. Elias D, Quenet F, Goéré D: Current status and future directions in the treatment of peritoneal dissemination from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21,611–23.
17. Esquivel J et al: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 2007; 14: 128–33.
18. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Nofroni I: Pulmonary metastasectomy: might the type of resection affect survival? *J Surg Oncol* 2001; 76: 47–52.
19. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA et al.: Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007; 243: 268–75.
20. Vogl TJ, Naguib NN, et al.: Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases. *Radiology* 2011; 261: 643–51.